

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

Uw brief van  
14 februari 2013

Uw kenmerk  
Farma-3156293

Datum  
25 februari 2013

Ons kenmerk  
ZA/2013021540

Behandeld door  
M. van der Graaff

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 92

Onderwerp  
GVS-rapport 13/05 apixaban (Eliquis®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 14 februari 2013 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot apixaban (Eliquis®). Apixaban is beschikbaar in de vorm van 2,5 mg en 5 mg filmomhulde tabletten. Dit product is reeds opgenomen in het Geneesmiddelen Vergoedings Systeem (GVS) voor gebruik bij de preventie van trombose bij electieve heup- of knieoperatie. Hiervoor bestaan bijlage 2 voorwaarden. U vraagt of dit product onderling vervangbaar is met andere middelen. Dit in het licht van het verzoek van de fabrikant om de bestaande bijlage 2 voorwaarden uit te breiden met de volgende nieuwe indicatie: preventie van beroerte of systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met één of meer risicofactoren, zoals een eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA), leeftijd  $\geq$  75 jaar, hypertensie, diabetes mellitus, symptomatisch hartfalen (NYHA klasse  $\geq$  II).

De Commissie Geneesmiddelen (CG) heeft de gevraagde beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in GVS-rapport en het farmacotherapeutisch rapport die als bijlage zijn toegevoegd. De uitkomsten van de beoordelingen en de daaruit voortvloeiende adviezen zijn in deze brief beschreven.

Bij de behandeling van preventie van CVA en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren heeft apixaban een gelijke therapeutische waarde als dabigatran. Volgens de systematiek van het GVS adviseert het CVZ u om de bijlage 2 voorwaarden van apixaban met de bovengenoemde indicatie uit te breiden. Voor wat betreft uw vraag naar de onderlinge vervangbaarheid van apixaban (Eliquis®) met andere producten merkt het CVZ het volgende op: apixaban kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met dabigatran en rivaroxaban.

Op grond van de bovenstaande overwegingen kan apixaban met een standaarddosering van 10 mg op bijlage 1A worden geplaatst in een cluster met dabigatran en rivaroxaban (cluster 0B01AXBO V). De standaarddosering van dabigatran is 300 mg en die van rivaroxaban is 20 mg.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
Lid Raad van Bestuur

**Rapport**

**GVS-rapport 13/05  
apixaban (Eliquis®)**

Vastgesteld in de CG-vergadering van 04 februari 2013

***Uitgave***

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

***Volgnummer***

2013007048

***Afdeling***

Zorg Advies

***Auteur***

Dr. M. van der Graaff

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 88 92

***Bestellingen***

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

## Inhoud:

*pag.*

|   |  |
|---|--|
|   | Samenvatting   |
| 1 | 1. Inleiding   |
| 1 | 2. Nieuwe chemische verbinding                         |
| 1 | 2.a. Apixaban (Eliquis®)                               |
| 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. Standaarddosering                               |
| 3 | 2.a.6. Conclusie plaats in het GVS                     |
| 3 | 3. Conclusie   |

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

1. Farmacotherapeutisch rapport apixaban

## 1. Inleiding

In de brief van 14 februari 2013 verzoekt de minster van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toets uit te voeren over apixaban (Eliquis®).

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. Apixaban (Eliquis®)

#### Samenstelling

Apixaban, 2,5 mg en 5 mg per filmomhulde tablet

#### Geregistreerde indicatie

- Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knieervangende operatie ondergaan (2,5 mg tablet beoordeeld door de CFH in 2011).
- Preventie van beroerte of systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met één of meer risicofactoren, zoals een eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA), leeftijd  $\geq$  75 jaar, hypertensie, diabetes mellitus, symptomatisch hartfalen (NYHA klasse  $\geq$  II) (5 mg tablet).

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

De fabrikant claimt dat apixaban, op basis van een indirecte vergelijking met warfarine, een therapeutische waarde heeft die vergelijkbaar is aan dabigatran en rivaroxaban. Zij stelt voor om apixaban te clusteren met dabigatran en rivaroxaban op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv; cluster OB01AXBO V).

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

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt vergelijking met dabigatran, rivaroxaban, de vitamine K-antagonisten en laagmoleculair gewicht heparine (LMWH's) in aanmerking. De LMWH's worden subcutaan toegediend en zijn daardoor niet onderling vervangbaar met apixaban en de vitamine K-antagonisten en worden verder niet meegenomen in dit rapport.

Dabigatran en rivaroxaban zijn recent beoordeeld als onderling vervangbaar bij de preventie van beroerte of systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met één of meer risicofactoren en zijn geplaatst op bijlage 1A in cluster OB01AXBO. Bij deze middelen zijn voorwaarden gesteld aan de vergoeding. De vitamine K-antagonisten zijn opgenomen op bijlage 1A in

cluster 0B01AAAO.

**Gelijksoortig  
indicatiegebied**

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

Apixaban, dabigatran en rivaroxaban zijn geregistreerd voor de preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knie vervangingsoperatie hebben ondergaan en voor de preventie van beroerte of systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met één of meer risicofactoren.

De vitamine K-antagonisten zijn breed geregistreerd: profylaxe en therapie van trombo-embolische aandoeningen. Andere indicaties waar cumarinederivaten in de praktijk voor worden gebruikt zijn atriumfibrilleren (33%), overig arterieel vaatlijden (20%), myocardinfarct met complicaties (7%), mechanische hartklepprothese (7%), vaatoperatie (6%), behandeling longembolie (5%) en behandeling diepveneuze trombose (9%; zie CFH-rapport 11/42 apixaban).

Op basis van de prevalentiecijfers van de geregistreerde indicaties in Nederland is atriumfibrilleren (33%) de hoofdindicatie.

Conclusie: Het indicatiegebied van apixaban is gelijksoortig aan dat van dabigatran, rivaroxaban en de vitamine K-antagonisten.

**Gelijke  
toedieningsweg**

Rivaroxaban, dabigatran, apixaban en de vitamine K-antagonisten zijn voor oraal gebruik.

Conclusie: Ten opzichte van dabigatran, rivaroxaban en de vitamine K-antagonisten is er sprake van een gelijke toedieningsweg.

**Bestemd voor  
dezelfde  
leeftijdscategorie**

Alle geneesmiddel(groepen) zijn bestemd voor gebruik door volwassenen. Er is geen sprake van een toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.

Conclusie: Alle geneesmiddel zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

**Klinische relevante  
verschillen in  
eigenschappen**

Voor een verschil in klinisch relevante eigenschappen met dabigatran, rivaroxaban en de vitamine K-antagonisten is met name een verschil bij de hoofdindicatie van belang. Om deze reden wordt hieronder alleen de hoofdindicatie atriumfibrilleren besproken (zie gelijksoortig indicatiegebied).

**Preventie van CVA bij atriumfibrilleren**

Gunstige effecten van apixaban. De behandeling met apixaban verlaagt het risico op een CVA/systemische embolie en sterfte t.o.v. warfarine. De gunstige effecten van de behandeling met apixaban zijn op basis van een indirecte vergelijking overeenkomstig met die van dabigatran.

Ongunstige effecten van apixaban. Over het geheel genomen is het bijwerkingenprofiel van apixaban en dabigatran iets gunstiger dan dat van warfarine. Er zijn verder aanwijzingen dat apixaban een beter bijwerkingenprofiel heeft dan dabigatran. Echter, vanwege het ontbreken van direct vergelijkende studies, kan er geen definitieve conclusie worden getrokken.

Verder heeft de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) in 2012 vastgesteld dat er tussen rivaroxaban en dabigatran geen klinische relevante verschillen in eigenschappen zijn.

Conclusie: Tussen apixaban en dabigatran en rivaroxaban zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen. Er zijn klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen apixaban, dabigatran en rivaroxaban en de vitamine K-antagonisten.

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

Op basis van bovenstaande criteria kan worden geconcludeerd dat apixaban als onderling vervangbaar met dabigatran en rivaroxaban kan worden beschouwd. Apixaban kan samen met dabigatran en rivaroxaban worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in cluster OB01AXBO.

#### *2.a.5. Standaarddosering*

Voor de hoofdindicatie preventie van CVA bij atriumfibrilleren is geen DDD vastgesteld voor rivaroxaban, dabigatran en apixaban. De standaarddosering voor deze hoofdindicatie is op basis van de 1B-teksten vastgesteld. Apixaban heeft een standaarddosering van 10 mg, dabigatran 300 mg en rivaroxaban 20 mg.

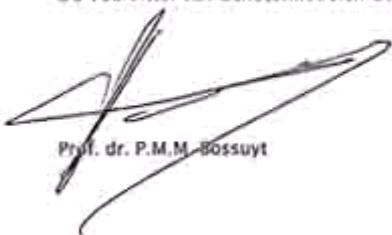
#### *2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Apixaban kan op bijlage 1A worden geplaatst in een cluster met dabigatran en rivaroxaban.

### **3. Conclusie**

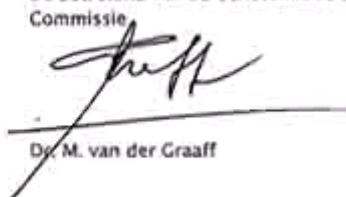
Op grond van het bovenstaande overwegingen kan apixaban als onderling vervangbaar worden beschouwd met dabigatran en rivaroxaban. Apixaban kan daarom in een cluster met deze middelen worden geplaatst op bijlage 1A (cluster OB01AXBO V) met een standaarddosering van 10 mg.

De Voorzitter van Geneesmiddelen Commissie



Prof. dr. P.M.M. Bossuyt

De Secretaris van de Geneesmiddelen  
Commissie



Dr. M. van der Graaff

## Farmacotherapeutisch rapport apixaban (Eliquis®) bij de indicatie preventie van beroerte of systemische embolie bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met één of meer risicofactoren

De Commissie Geneesmiddelen (CG) van de Wetenschappelijk Advies Raad (WAR) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel apixaban (Eliquis®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met dabigatran. Hierbij is de commissie tot de onderstaande conclusie gekomen.

- Bij de preventie van beroerte of systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met één of meer risicofactoren heeft apixaban een gelijke therapeutische waarde als dabigatran.

**Geneesmiddel.** Apixaban (Eliquis®) tablet 5 mg

**Geregistreerde indicatie.** “Preventie van beroerte of systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met één of meer risicofactoren, zoals een eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA), leeftijd  $\geq$  75 jaar, hypertensie, diabetes mellitus, symptomatisch hartfalen (NYHA klasse  $\geq$  II)”

**Dosering.** 5 mg tweemaal daags.

**Werkingsmechanisme.** Apixaban is een orale, reversibele, directe en selectieve remmer van stollingsfactor Xa. Hierdoor voorkomt apixaban trombinevorming en trombusontwikkeling.

**Bijzonderheden.** In 2011 is apixaban beoordeeld door de Commissie Farmaceutische Hulp voor de indicatie: “preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- en knieervangingsoperatie hebben ondergaan”.

### Samenvatting therapeutische waarde

**Gunstige effecten.** De behandeling met apixaban verlaagt het risico op een CVA/systemische embolie en sterfte t.o.v. warfarine. De gunstige effecten van de behandeling met apixaban zijn op basis van een indirecte vergelijking overeenkomstig met die van dabigatran.

**Ongunstige effecten.** Over het geheel genomen is het bijwerkingenprofiel van apixaban en dabigatran gunstiger dan dat van warfarine in de fase III studies. Verder heeft apixaban een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel als dabigatran.

**Ervaring.** De ervaring met apixaban en de ervaring met dabigatran bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren is beperkt.

**Toepasbaarheid.** Apixaban en dabigatran zijn even breed toepasbaar.

**Gebruiksgemak.** Het gebruiksgemak van apixaban is even groot als dat van dabigatran. De vitamine K-antagonisten worden op geleide van de INR gedoseerd. Mogelijk dat deze INR controles de therapietrouw verhogen.

### **Eindconclusie therapeutische waarde.**

Bij de preventie van beroerte of systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met één of meer risicofactoren heeft apixaban een gelijke therapeutische waarde als dabigatran.

# **1. Aandoening**

## **Ontstaanswijze.**

Atriumfibrilleren is een hartritmestoornis waarbij het ritme volledig onregelmatig en meestal versneld is. Het wordt veroorzaakt doordat in de atria meerdere kringstromen aanwezig zijn, die door elkaar heen lopen en elkaar uitdoven of versterken.<sup>1</sup> Hierdoor worden de atria en de atrioventriculaire (AV)-knoop zeer snel en onregelmatig geactiveerd. Met als gevolg geen samenhangende atriacontractie en een onregelmatige en meestal versnelde (100 tot 160 slagen per minuut) ventrikelcontractie. Door stase van het bloed, in het bijzonder in het hartoor van het linker atrium, kunnen daar trombi ontstaan, met embolieën als mogelijk gevolg.

Atriumfibrilleren kan de myocardcellen veranderen. Deze veranderingen zijn waarschijnlijk verantwoordelijk voor het overgaan van paroxismaal (aanvallen duren korter dan 7 dagen) in persisterend atriumfibrilleren (aanvallen duren langer dan 7 dagen).<sup>1</sup>

Risicofactoren voor atriumfibrilleren zijn: hartklepafwijkingen, hartfalen, hypertensie, ischemische hartziekten en diabetes mellitus.<sup>2,3</sup>

## **Symptomen.**

Atriumfibrilleren kan verschillende klachten veroorzaken, zoals hartkloppingen, kortademigheid, druk op de borst, duizeligheid en verminderde inspanningstolerantie.<sup>1</sup> Er zijn echter ook patiënten met atriumfibrilleren die geen klachten hebben. Atriumfibrilleren kan verder leiden tot ernstige complicaties, bijvoorbeeld een ischemisch cerebrovasculair accident (CVA).<sup>1</sup>

## **Prevalentie/incidentie.**

De prevalentie van atriumfibrilleren is afhankelijk van de leeftijd. Atriumfibrilleren komt vrijwel niet voor bij Nederlanders jonger dan 50 jaar.<sup>4</sup> Onder Nederlanders van 55 jaar en ouder is de prevalentie ~5,5% (~260.000 patiënten).<sup>5</sup> De prevalentie loopt op van 0,7% bij Nederlanders van 55-59 jaar tot 17,8% bij Nederlanders 85 jaar en ouder. Circa 70% van het totaal aantal patiënten met atriumfibrilleren heeft niet-valvulair atriumfibrilleren.<sup>6</sup>

## **Ernst.**

Het risico op een ischemische CVA is verhoogd bij patiënten met atriumfibrilleren.<sup>7</sup> Bij onbehandelde patiënten die 60 jaar en jonger zijn en geen risicofactoren hebben (zoals een eerder doorgemaakt CVA, hypertensie, diabetes mellitus, hartfalen), is het risico op een CVA ongeveer 1%. Bij onbehandelde patiënten van 75 jaar en ouder met meerdere risicofactoren is het risico veel hoger, namelijk ~12%.<sup>1</sup> Geschat wordt dat atriumfibrilleren verantwoordelijk is voor ongeveer 15% van alle herseninfarcten.<sup>4</sup> Verder verhoogt atriumfibrilleren het risico op overlijden met 50-90%.<sup>8</sup>

## **Behandeling.**

Volgens de NHG standaard is bij jonge patiënten (< 65 jaar) die korter dan 48 uur atriumfibrilleren hebben een cardioversie zonder antistolling vaak succesvol. Bij patiënten die langer dan 48 uur atriumfibrilleren hebben, bij patiënten bij wie de duur van atriumfibrilleren onbekend is en bij patiënten met paroxismaal atriumfibrilleren wordt antitrombotische medicatie voorgeschreven om het risico op trombo-embolieën te verlagen.<sup>1</sup> Daarnaast wordt op indicatie medicatie voorgeschreven om de ventrikelfrequentie te verlagen.

## **Keuze vitamine K-antagonisten, nieuwe orale antistollingsmiddelen of acetylsalicylzuur**

Volgens de Nederlandse richtlijnen verlagen cumarinederivaten (vitamine K-antagonisten) het risico op een CVA meer dan acetylsalicylzuur (ASA), maar hebben deze geneesmiddelen als nadeel dat het risico op bloedingen groter is. Bij de keuze tussen een vitamine K-antagonist en ASA speelt de aanwezigheid van risicofactoren voor een CVA een belangrijke rol.<sup>1</sup> Om het risico op een CVA te bepalen wordt de CHADS<sub>2</sub> score aanbevolen. Deze scorelijst kent 1 punt toe voor de aanwezigheid van hartfalen, hypertensie, leeftijd > 75 jaar en diabetes mellitus en 2 punten voor een CVA of TIA in de voorgeschiedenis. Bij een CHADS<sub>2</sub> risicoscore ≤1 is ASA geïndiceerd (laag CVA risico, < 4% per jaar) en bij een CHADS<sub>2</sub> score ≥ 2 is een vitamine K-antagonist geïndiceerd (hoog CVA risico, ≥ 4% per jaar).<sup>1,4</sup>

In Nederland heeft men de beschikking over twee vitamine K-antagonisten, namelijk het kortwerkende acenocoumarol (1 mg) en het langwerkende fenprocoumon (3 mg). De keuze voor acenocoumarol of fenprocoumon is afhankelijk van afspraken met de plaatselijke trombosedienst. Wereldwijd wordt warfarine het meest gebruikt, maar dit geneesmiddel is niet voor de Nederlandse markt geregistreerd. Bij alle drie de geneesmiddelen wordt, na enkele dagen, de vervolgdosering bepaald op geleide van de 'international normalized ratio' (INR). Indien de INR waarde onder het

streefgebied komt dan neemt de kans op trombo-embolieën toe; komt de waarde boven het streefgebied dan neemt de kans op bloedingen toe. Bij de behandeling met een vitamine K-antagonist is het dus van belang om binnen de INR streefwaarde te blijven.<sup>1,4</sup> De Nederlandse trombosedienst werkt met de volgende criteria: Optimale streefwaarde: 3,0; Therapeutische range: 2,0-3,5; Streefgebied: 2,5-3,5.<sup>9</sup> Bij de behandeling met warfarine is het INR streefgebied echter 2-3.<sup>10</sup> In klinische studies wordt de tijd binnen de therapeutische range (TTR) meestal gerapporteerd voor een INR-range van 2,0-3,0.

In de recentere Europese richtlijn wordt gebruik gemaakt van de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. Die houdt naast de bovengenoemde punten bij de CHADS<sub>2</sub> score ook rekening met de eventuele aanwezigheid van vasculaire ziekte, leeftijd tussen de 65 en 74 jaar en geslacht.<sup>6</sup> In deze richtlijn wordt bij een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score van 1 en hoger behandeling met een vitamine K-antagonist of nieuwe oraal anticoagulant (NOAC; dabigatran, rivaroxaban, apixaban) aangeraden. De keuze tussen de geneesmiddelen is afhankelijk van de schatting van het risico op bloedingscomplicaties en de voorkeur van de patiënt. Patiënten die niet met vitamine K-antagonist of een NOAC behandeld willen worden, wordt een behandeling met ASA en clopidogrel aangeraden.

In de meest recente Nederlandse leidraad wordt, in tegenstelling tot de Europese richtlijn, alleen bij patiënten met een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score van 2 en hoger de behandeling met een vitamine K-antagonist of NOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) aangeraden.<sup>11</sup> Volgens de leidraad is bij patiënten met een CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score van 1 het risico op een trombo-embolische complicatie relatief laag en is het daarom niet nodig om alle patiënten met CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score van 1 te behandelen met antistollingstherapie. Bij deze groep patiënten dient zorgvuldig te worden overwogen of de risicoreductie door antistollingstherapie opweegt tegen de toegenomen kans op bloedingen. Wanneer besloten wordt om met antistollingstherapie te starten, dan heeft men de keuze uit een vitamine K-antagonist of een NOAC.

## **2. Beoordelingsmethode**

### **2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken**

Apixaban is geregistreerd voor preventie van beroerte of systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met één of meer risicofactoren. Volgens de recente Nederlandse leidraad is de eerstelijnsbehandeling bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met één of meer risicofactoren een vitamine K-antagonist of een NOAC (dabigatran, rivaroxaban en apixaban). De EMA heeft de nieuwe indicatie voor apixaban afgegeven op basis van een direct vergelijkende studie tussen apixaban en warfarine (*ARISTOTLE* studie). Warfarine is echter niet de standaardbehandeling in Nederland. Aangezien de dosering van warfarine, acenocoumarol en fenprocoumon wordt bepaald op geleide van de INR heeft de CFH, in een beoordeling van dabigatran en in een beoordeling van rivaroxaban in 2012, goedgekeurd dat vergeleken wordt met warfarine.

In 2012 heeft de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) vastgesteld dat bij de preventie van beroerte of systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met één of meer risicofactoren dabigatran en rivaroxaban een therapeutische meerwaarde hebben ten opzichte van vitamine K-antagonisten.<sup>12,13</sup> Verder heeft de CFH vastgesteld dat rivaroxaban een gelijke therapeutische waarde heeft als dabigatran.<sup>13</sup> Omdat de studiepopulaties in de *ARISTOTLE* studie en *RE-LY* studie meer met elkaar overeenkomen dan de studiepopulaties in de *ARISTOTLE* studie en de *ROCKET AF* studie, wordt in dit rapport apixaban vergeleken met dabigatran.

### **2b Relevante uitkomstmaten**

De primaire uitkomstmaat voor de gunstige effecten van apixaban is CVAs<sup>1</sup>/systemische embolieën en voor ongunstige effecten ernstige bloedingen en intracranieële bloedingen.<sup>12</sup>

### **2c 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 9 januari 2013. De volgende zoektermen werden gebruikt: apixaban, Eliquis, dabigatran, Pradaxa, (atrial AND fibrillation).

---

<sup>1</sup> CVA is een samengestelde uitkomstmaat van hemorragische, ischemische en niet-gespecificeerde gebeurtenissen.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig 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**

| 1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref] | onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]                             | patiënten |   | interventie en controle   | follow-upduur      | belangrijkste uitkomstmaten                       | Kans op bias   |
|--|---|-----------|---|---|--------------------|---|--|
|  |   | aantal    | kenmerken   |   |                    |   |  |
| Granger, 2011 <sup>14</sup>                        | dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek; fase III; ARISTOTLE (A2) | 18.201    | atrium fibrilleren met $\geq 1$ risicofactoren <sup>a</sup> | - apixaban (5 mg <sup>b</sup> ; 2dd)<br>- warfarine                     | mediaan = 1,8 jaar | - CVA/systeemische embolie<br>- ernstige bloeding |  |
|  | [ITT analyse]   |           |   |   |                    |   |  |
| Conolly, 2009 <sup>15,16</sup>                     | open label, gerandomiseerd, klinisch onderzoek; fase III; RE-LY (B)       | 18.113    | atrium fibrilleren met $\geq 1$ risicofactoren <sup>c</sup> | - dabigatran (110 mg; 2dd)<br>- dabigatran (150 mg; 2dd)<br>- warfarine | mediaan = 2,0 jaar | - CVA/systeemische embolie<br>- ernstige bloeding | - behandeling met warfarine niet geblyndeerd<br>- confounding mogelijk |
|  | [ITT analyse]   |           |   |   |                    |   |  |

CVA = cerebrovasculair accident

<sup>a</sup> Risicofactoren = CVA, TIA of systeemische embolie in de anamnese, linker ventrikel ejectiefractie < 40% of symptomatisch hartfalen in de afgelopen 3 maanden, leeftijd  $\geq 75$  jaar; diabetes mellitus, hypertensie waarvoor farmacologische behandeling nodig was

<sup>b</sup> 2,5 mg werd gegeven aan patiënten met 2 of meer van de volgende kenmerken: leeftijd  $\geq 80$  jaar; lichaamsgewicht  $\leq 60$  kg; creatinine-niveau  $\geq 1,5$  mg per deciliter

<sup>c</sup> Risicofactoren = CVA, TIA of systeemische embolie in de anamnese, linker ventrikel ejectiefractie < 40%, symptomatisch hartfalen, leeftijd  $\geq 75$  jaar en/of leeftijd  $\geq 65$  jaar in combinatie met diabetes mellitus, coronair vaatlijden of hypertensie

**Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling**

| 1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref] | reden van verwerpen   |
|--|---|
| Connolly, 2011 <sup>17</sup>                       | Studiepopulatie bestond uit een selectie patiënten met atriumfibrilleren die niet behandeld konden worden met vitamine K-antagonisten; vergelijkende behandeling was ASA. |

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

| titel [ref]  | uitgevende instantie   |
|--|--|
| Assessment report Eliquis <sup>18</sup>  | EMA, Londen  |
| CBO richtlijn Diagnostiek, preventie, en behandeling van veneuze tromboembolie en secundaire preventie arteriële trombose <sup>4</sup> | Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht             |
| NHG standaard Atriumfibrilleren <sup>1</sup>   | Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht                           |
| American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy <sup>6</sup>                            | American Heart Association/American College of Cardiology Foundation |
| Leidraad begeleide introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen <sup>11</sup>  | Orde van Medisch Specialisten  |

### 3. Therapeutische waarde

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

#### 3a Gunstige effecten

##### Evidentie.

**Apixaban:** In een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter (1034 centra in 39 landen) onderzoek (ARISTOTLE) werd de effectiviteit van apixaban (5 mg tweemaal daags) vergeleken met warfarine bij patiënten met atriumfibrilleren met één of meerdere risicofactoren voor een CVA.

Bij aanvang van de studie was de mediane leeftijd 70 jaar, had 15% paroxismaal atriumfibrilleren en 85% persisterend of permanent atriumfibrilleren en was de gemiddelde CHADS<sub>2</sub> score 2,1.

Vijfendertig procent van de deelnemers was vrouw. De uitgangswaarden waren goed verdeeld over

de studie-armen. In de warfarine-groep was het mediane percentage van de tijd dat de INR binnen de therapeutische range lag (TTR) 60%.<sup>18</sup>

In de apixaban-arm was het risico op een CVA of systemische embolie significant lager dan in de warfarine-arm (HR=0,79; 95% BI=0,66-0,95) (tabel 4). Ook was het aantal patiënten dat stierf significant lager in de apixaban-arm t.o.v. de warfarine-arm (HR=0,89; 95% BI=0,80-0,998) (tabel 4). Er was tussen de verschillende subgroepen geen statistisch significant verschil in de effectiviteit van apixaban versus warfarine.

**Dabigatran:** In een gerandomiseerd, open-label, multicenter (951 centra in 44 landen) onderzoek (RE-LY) werd de effectiviteit van twee doseringen van dabigatran (de standaarddosering van 150 mg tweemaal daags en een lagere dosering van 110 mg tweemaal daags) vergeleken met warfarine bij patiënten met atriumfibrilleren met één of meerdere risicofactoren voor een CVA. In dit rapport zijn alleen de resultaten van 150 mg (de aanbevolen dosering) gepresenteerd.

Bij aanvang van de studie was de gemiddelde leeftijd 72 jaar, had 33% paroxismaal atriumfibrilleren en 67% persisterend of permanent atriumfibrilleren en was de gemiddelde CHADS<sub>2</sub> score 2,2. Zevenendertig procent van de deelnemers was vrouw. De uitgangswaarden waren goed verdeeld over de studie-armen. In de warfarine-groep was de gemiddelde TTR 64%. In de dabigatran-arm was het risico op een CVA of systemische embolie significant lager dan in de warfarine-arm (HR=0,65; 95% BI=0,52-0,81) (tabel 4). Ook was er een niet significante reductie in het aantal sterfgevallen in de dabigatran-arm t.o.v. de warfarine-arm (HR=0,88; 95% BI=0,77-1,00; P=0,051) (tabel 4).

**Tabel 4. Gunstige effecten van apixaban en dabigatran in gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren**

|                               | studie Granger et al. <sup>14</sup> |                         |                      | studie Connolly et al. <sup>15,16</sup> |                         |                     |
|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|----------------------|---|-------------------------|---------------------|
|                               | apixaban<br>(5 mg)<br>(n = 9120)    | warfarine<br>(n = 9081) | HR<br>(95% BI)       | dabigatran<br>(150 mg)<br>(n = 6076)    | warfarine<br>(n = 6022) | HR<br>(95% BI)      |
| <b>primaire eindpunt</b>      |                                     |                         |                      |   |                         |                     |
| CVA/systemische embolie       | 212<br>(1,27%/jaar)                 | 265<br>(1,60%/jaar)     | 0,79<br>(0,66-0,95)  | 134<br>(1,11%/jaar)                     | 202<br>(1,71%/jaar)     | 0,65<br>(0,52-0,81) |
| <b>secundaire eindpunt</b>    |                                     |                         |                      |   |                         |                     |
| sterfte (ongeacht de oorzaak) | 603<br>(3,52%/jaar)                 | 669<br>(3,94%/jaar)     | 0,89<br>(0,80-0,998) | 438<br>(3,64%/jaar)                     | 487<br>(4,13%/jaar)     | 0,88<br>(0,77-1,00) |

BI = betrouwbaarheidsinterval; CVA = cerebrovasculair accident (hemorragisch, ischemisch en niet gespecificeerd); HR= hazard ratio

**Indirecte vergelijking:** Ten opzichte van warfarine, lijkt het risico op een CVA of systemische embolie (HR=0,79 (95% BI=0,66-0,95) vs HR=0,65 (95% BI=0,52-0,81)) en het risico op sterfte (HR=0,89 (95% BI=0,80-0,998) vs HR=0,88 (95% BI=0,77-1,00)) vergelijkbaar tussen apixaban en dabigatran.

In een indirecte vergelijkende meta-analyse verschilde het risico op een CVA of systemische embolie niet statistisch tussen dabigatran en apixaban (HR=0,82 (95% BI=0,62-1,10)).<sup>19</sup>

## Discussie.

Zowel apixaban en dabigatran laten ten opzichte van warfarine een reductie zien in de primaire uitkomstmaat (CVA/systemische embolie) en de belangrijkste secundaire uitkomstmaat (sterfte). De risicoreductie die wordt bereikt met beide middelen lijkt vergelijkbaar t.o.v. warfarine. Een indirecte vergelijking wordt echter wel bemoeilijkt doordat de verschillen tussen de patiëntkenmerken van de studiepopulaties (o.a. type atriumfibrilleren) en de studieopzet (open-label vs. dubbelblind).

Verder was de mediane TTR in de ARISTOTLE studie (60%<sup>18</sup>) lager dan in de RE-LY studie (67%). In de indirecte vergelijking zou dit voordelig voor apixaban kunnen zijn geweest. De mediane TTR van 60% is wel iets hoger dan de mediane TTR van 58% in de studie waarin de effectiviteit van rivaroxaban is onderzocht (ROCKET AF studie).<sup>20</sup> In de ROCKET AF studie was er een niet significante reductie in het aantal CVAs/systemische embolieën (HR=0,88; 95% BI=0,75-1,03) en sterfgevallen (HR=0,85; 95% BI=0,70-1,02 (per protocol analyse)) in de rivaroxaban-arm t.o.v. de warfarine-arm.

Voor beide geneesmiddelen is de effectiviteit t.o.v. warfarine in de Nederlandse dagelijkse praktijk nog onbekend. Een mogelijk nadeel van het wegvallen van controles van de antistolling is dat dit de therapietrouw zou kunnen verminderen. Dit zou kunnen leiden tot onderbehandeling.

## Conclusie.

De behandeling met apixaban verlaagt het risico op een CVA/systemische embolie en sterfte t.o.v. warfarine. De gunstige effecten van de behandeling met apixaban zijn op basis van een indirecte vergelijking overeenkomstig met die van dabigatran.

## 3b Ongunstige effecten

### Evidentie.

**Apixaban:** In de *ARISTOTLE* studie was de gemiddelde behandelduur 1,7 jaar. In deze studie was het risico op een ernstige bloeding (primaire uitkomstmaat) en intracraniale bloedingen statistisch significant lager in de apixaban-arm t.o.v. de warfarine-arm (*tabel 5*). M.b.t. het risico op ernstige bloedingen was er een statistisch significante interactie tussen de aanwezigheid van diabetes mellitus en de respons op de behandeling van apixaban t.o.v. warfarine (interactie p-waarde = 0,003; HR = ~1 bij diabeten en HR = ~0,6 bij personen zonder diabetes). Bij de overige subgroup-analyses (o.a. CHADS<sub>2</sub>) waren er geen statistisch significante verschillen tussen de subgroepen. In totaal rapporteerde 28% van de patiënten een aan de behandeling gerelateerde bijwerking in de apixaban-arm en 34% van de patiënten in de warfarine-arm.<sup>18</sup> Ernstige ongunstige effecten werden gemeld door 35% van de patiënten in de apixaban-arm en 37% van de patiënten in de warfarine-arm. Vaak gemelde bijwerkingen voor apixaban waren epistaxis, contusie, hematurie, hematoom, oogbloedingen (0,18% per jaar) en gastrointestinale bloedingen.<sup>21</sup> Verder stopte in de apixaban-arm 7,6% en in de warfarine-arm 8,4% van de patiënten met de behandeling vanwege bijwerkingen.

**Dabigatran:** In de *RE-LY* studie was de gemiddelde behandelduur ~1,9 jaar. In deze studie was het risico op een ernstige bloeding (primaire uitkomstmaat) niet statistisch significant lager en het risico op intracraniale bloedingen statistisch significant lager met dabigatran t.o.v. warfarine (*tabel 5*).

Ernstige ongunstige effecten werden gemeld door 21% van de patiënten in de dabigatran-arm en 23% van de patiënten in de warfarine-arm. Vaak gemelde bijwerkingen voor dabigatran waren epistaxis, gastrointestinale bloedingen, anemie, buikpijn, diarree, dyspepsie en misselijkheid.<sup>22</sup> Verder was het risico op een myocardinfarct statistisch significant hoger in de dabigatran-arm t.o.v. de warfarine-arm (HR=1,38; 95% BI=1,00-1,91). Na 2 jaar behandelen stopte in de dabigatran-arm 21% en in de warfarine-arm 17% van de patiënten met de behandeling vanwege ongunstige effecten.

**Tabel 5. Ongunstige effecten van apixaban en dabigatran**

|                                | studie Granger et al. <sup>14</sup> |                         |                     | studie Connolly et al. <sup>15,16</sup> |                         |                                  |
|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|---------------------|---|-------------------------|----------------------------------|
|                                | apixaban<br>(5 mg)<br>(n = 9088)    | warfarine<br>(n = 9052) | HR<br>(95% BI)      | dabigatran<br>(150 mg)<br>(n = 6076)    | warfarine<br>(n = 6022) | HR<br>(95% BI)                   |
| ernstige bloeding <sup>a</sup> | 327<br>(2,13%/jaar)                 | 462<br>(3,09%/jaar)     | 0,69<br>(0,60-0,80) | 375<br>(3,11%/jaar)                     | 397<br>(3,36%/jaar)     | 0,93<br>(0,81-1,07) <sup>b</sup> |
| intracraniale bloedingen       | 52<br>(0,33%/jaar)                  | 122<br>(0,80%/jaar)     | 0,42<br>(0,30-0,58) | 36<br>(0,30%/jaar)                      | 87<br>(0,74%/jaar)      | 0,40<br>(0,27-0,60)              |
| gastrointestinale bloeding     | 105<br>(0,76%/jaar)                 | 119<br>(0,86%/jaar)     | 0,89<br>(0,70-1,15) | 182<br>(1,51%/jaar)                     | 120<br>(1,02%/jaar)     | 1,50<br>(1,19-1,89)              |

<sup>a</sup> Op basis van de 'International Society on Thrombosis and Haemostasis' (ISTH) criteria

<sup>b</sup> In the 'on-treatment analyse' was de HR 0,98 (95% BI: 0,85-1,14)

**Indirecte vergelijking:** Ten opzichte van warfarine, komt het risico op een intracraniale bloeding (HR=0,42 (95% BI=0,30-0,58) vs HR=0,40 (95% BI=0,27-0,60)) overeen tussen apixaban en dabigatran. Het risico op een ernstige bloeding en het risico op een gastrointestinale bloeding lijkt hoger bij dabigatran. Het is onduidelijk of het risico op een myocardinfarct tussen de twee geneesmiddelen verschilt (HR=0,88 (95% BI=0,66-1,17) vs HR=1,38 (95% BI=1,00-1,91)). In een indirecte vergelijkende meta-analyse was het risico op een ernstige bloeding statistisch hoger met dabigatran dan met apixaban (HR=1,42 (95% BI=1,16-1,74)).<sup>19</sup>

## Discussie.

Mogelijk is het bijwerkingenprofiel van apixaban gunstiger dan dat van dabigatran. De indirecte vergelijking wordt echter bemoeilijkt door de verschillen tussen de studies (o.a. verschil in TTR, verschil in gemiddelde duur van de behandeling, wel of geen blinding).

Voor beide geneesmiddelen is de veiligheid t.o.v. warfarine in de Nederlandse dagelijkse praktijk nog onbekend.

### Conclusie.

Over het geheel genomen is het bijwerkingenprofiel van apixaban en dabigatran gunstiger dan dat van warfarine in de fase III studies. Verder heeft apixaban een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel als dabigatran.

### 3c1 Ervaring

**Tabel 6. Ervaring met apixaban en dabigatran\***

|   | <i>apixaban</i> | <i>dabigatran</i> |
|---|-----------------|-------------------|
| <i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie) | X (2011)        | X (2008)          |
| <i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren   |                 |                   |
| <i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt   |                 |                   |

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

### Discussie.

De 5 mg apixaban tablet is beschikbaar sinds 2012. De 2,5 mg tablet is verkrijgbaar sinds 2011. De 150 mg dabigatran capsule is sinds 1 oktober 2011 in Nederland verkrijgbaar. De 75 en 110 mg capsule zijn verkrijgbaar sinds 2008.

### Conclusie.

De ervaring met apixaban en de ervaring met dabigatran bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren is beperkt.

### 3c2 Toepasbaarheid

**Contra-indicaties:** Beide geneesmiddelen zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met klinisch significante actieve bloedingen, patiënten met een laesie of aandoening die gepaard gaan met een verhoogd risico op ernstige bloedingen (o.a. huidige of recente gastro-intestinale ulceratie, recent letsel aan hersenen of ruggenmerg), patiënten die gelijktijdig worden behandeld met andere antistollingsmiddelen en patiënten met leverziekte die gepaard gaan met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico. Verder is dabigatran gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (CrCL < 30 ml/min) en patiënten met een verminderde werking van de lever. Apixaban wordt niet aangeraden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child Pugh A of B).

**Specifieke groepen:** Beide geneesmiddelen zijn niet onderzocht bij patiënten met verhoogde leverenzymen (>2 ULN) en worden daarom niet aanbevolen bij deze populatie. Apixaban wordt niet aangeraden bij patiënten met een creatinineklaring <15 ml/min of bij patiënten die dialyse ondergaan, omdat er geen klinische ervaring is bij deze patiëntengroep. Verder is bij oudere patiënten voorzichtigheid vereist bij gelijktijdig toedienen met acetylsalicylzuur vanwege een mogelijk hoger bloedingsrisico. De dosering van dabigatran dient bij oudere patiënten verlaagd te worden vanwege een hoger bloedingsrisico.

**Interacties:** Beide geneesmiddelen hebben een interactierisico met andere middelen waarvan het gebruik gepaard gaat met een verhoogde bloedingsneiging (o.a. NSAIDs, acetylsalicylzuur, clopidogrel). Verder wordt het gebruik van apixaban niet aangeraden bij patiënten die tegelijk systemisch worden behandeld met sterke remmers van zowel CYP3A4 als P-gp (bv. ketoconazol, ritonavir), omdat deze combinatie de plasmaconcentraties van apixaban kan verhogen. Verder dient men voorzichtig te zijn bij het gelijktijdig toedienen van sterke inductoren van zowel CYP3A4 als P-gp. Het gebruik van dabigatran wordt niet aangeraden bij patiënten die tegelijk systemisch worden behandeld met sterke remmers van P-gp (bv. ketoconazol, amiodarone), omdat deze combinatie de plasmaconcentraties van dabigatran kan verhogen. Verder dient de combinatie met inductoren van P-gp te worden vermeden, want dit zou de plasmaconcentraties van dabigatran kunnen verlagen.

**Waarschuwingen en voorzorgen:** Alle patiënten die behandeld worden met apixaban of dabigatran dienen gecontroleerd te worden op tekenen van bloedingen. Als een ernstige bloeding optreedt, dient de behandeling te worden stopgezet. Verder dient de behandeling te worden gestaakt voor een electieve operatie of invasieve procedure. Bij traumatische of herhaald prikken en bij langdurig gebruik van epidurale kathether is het risico op spinale of epidurale hematomen verhoogd. Daarom moet in deze situaties een aantal uur gewacht worden voordat de eerste dosering van apixaban of dabigatran wordt toegediend.

**Overig:** Voor beide geneesmiddelen is geen specifiek antidotum aanwezig. Bij levensbedreigende bloedingen moet toediening van recombinantfactor VIIa overwogen worden; er is echter nog weinig klinisch ervaring mee. Verder verminderde het toedienen van actieve kool de blootstelling aan apixaban bij gezonde vrijwilligers. Het toedienen van geactiveerde kool zou mogelijk kunnen helpen bij een overdosis van apixaban. Bij dabigatran zou dialyse mogelijk helpen, door de lage eiwitbinding van dabigatran.

### Conclusie.

Apixaban en dabigatran zijn even breed toepasbaar.

## 3c3 Gebruiksgemak

**Tabel 7. Gebruiksgemak van apixaban en dabigatran**

|  | <i>apixaban</i>  | <i>dabigatran</i>   |
|--|--|---|
| toedieningswijze                           | oraal  | oraal   |
| aanbevolen toedieningsfrequentie           | tweemaal daags 5 mg  | tweemaal daags 150 mg   |
| toedieningsfrequentie bij speciale groepen | tweemaal daags 2,5 mg = patiënten met minstens twee van de leeftijdsgevoelensgewicht $\geq$ 80 jaar, lichaamsgewicht $\leq$ 60 kg of serumcreatinine $\geq$ 1,5 mg/dl. | tweemaal daags 110 mg = patiënten 80 jaar en ouder of die gelijktijdig verapamil krijgen<br><br>tweemaal daags 110 of 150 mg = patiënten 75-80 jaar en ouder, met matige nierinsufficiëntie, met gastritis, oesofagitis of gastro-oesofageale reflux of met een verhoogd risico op bloedingen |

### Discussie.

Voor beide geneesmiddelen is de effectiviteit en veiligheid t.o.v. vitamine K-antagonisten in de Nederlandse dagelijkse praktijk nog onbekend. Een mogelijk nadeel van het wegvallen van controles van de antistolling is dat dit de therapietrouw zou kunnen verminderen.<sup>23</sup>

### Conclusie.

Het gebruiksgemak van apixaban is even groot als dat van dabigatran. De vitamine K-antagonisten worden op geleide van de INR gedoseerd. Een mogelijk voordeel van de regelmatige INR controles kan zijn dat dit de therapietrouw verhoogd.

## 3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de preventie van beroerte of systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met één of meer risicofactoren heeft apixaban een gelijke therapeutische waarde als dabigatran.

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

### 4a Claim van de fabrikant

“Bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren en een verhoogd risico op een beroerte is voor apixaban superioriteit voor de preventie van een beroerte of systemische embolie t.o.v. warfarine aangetoond. Tevens is apixaban gelijkwaardig aan dabigatran en rivaroxaban. Mogelijk bestaan er wel verschillen ten aanzien van het veiligheidsprofiel tussen apixaban, dabigatran en rivaroxaban. In een indirecte vergelijking tussen apixaban, rivaroxaban en dabigatran is een verschil in effectiviteit en veiligheid moeilijk bewijsbaar als gevolg van verschillen in patiëntengroepen en studieopzet van de drie fase III studies.

De OMS heeft verder een leidraad opgesteld voor de introductie van de drie geneesmiddelen in Nederland. Daarnaast heeft de ESC recent een update van de richtlijnen uitgebracht waarin de plaats van apixaban, rivaroxaban en dabigatran omschreven staan. Hieruit blijkt nogmaals dat de drie geneesmiddelen als één groep beschouwd worden die onderling vervangbaar zijn.”

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

De behandeling met apixaban verlaagt het risico op een CVA/systemische embolie en sterfte t.o.v. warfarine. De gunstige effecten van de behandeling met apixaban zijn op basis van een indirecte vergelijking overeenkomstig met die van dabigatran. Over het geheel genomen is het bijwerkingenprofiel van apixaban en dabigatran gunstiger dan dat van warfarine in de fase III studies. Verder zijn er aanwijzingen dat apixaban een beter bijwerkingenprofiel heeft dan dabigatran. Echter, vanwege het ontbreken van direct vergelijkende studies, kan er geen definitieve conclusie worden getrokken of het bijwerkingenprofiel verschilt tussen de twee geneesmiddelen.

Apixaban maakt regelmatige controle van de antistolling ten behoeve van het vaststellen van de te gebruiken dosering overbodig. Hierdoor kan de complexiteit van de huidige zorg verminderd worden. Een mogelijk nadeel van het wegvallen van deze controle van de antistolling is echter dat dit de therapietrouw in de klinische praktijk kan verminderen<sup>23</sup> hetgeen kan leiden tot onderbehandeling.

## **5. Literatuur**

Zie pagina 11.

*Deze tekst is door de Commissie Geneesmiddelen van de Wetenschappelijke Advies Raad vastgesteld in haar vergadering van 4 februari 2013.*

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

## Bijlage

### Huidig CFH-advies apixaban:

Bij de preventie van veneuze trombo-embolie na electieve heup- of knieervangende operaties zijn de factor Xa-remmers apixaban en rivaroxaban in klinische studies effectiever gebleken dan het laagmoleculaire heparine enoxaparine, met een vergelijkbare kans op bloedingen. Voordeel van apixaban en rivaroxaban ten opzichte van de LMWH's en fondaparinux is de orale toedieningsvorm en ten opzichte van de vitamine K-antagonisten een gunstiger interactieprofiel en het niet noodzakelijk zijn van laboratoriumcontroles. Nadelen zijn het ontbreken van een specifiek antidotum, alsmede de beperkte ervaring, waardoor de effecten en bijwerkingen op de lange termijn nog niet zijn vastgesteld. Voorzichtigheid is geboden bij ernstige nierfunctiestoornis en gelijktijdig gebruik van plaatjesremmers omdat hierdoor het risico van bloedingen kan toenemen.

### Huidig CFH-advies rivaroxaban:

Ter preventie van veneuze trombo-embolie na electieve heup- of knieervangende operaties is rivaroxaban effectiever gebleken dan enoxaparine met een vergelijkbare kans op bloeding. Ten opzichte van LMWH's en fondaparinux heeft rivaroxaban het voordeel van orale toediening. Bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren is de preventie van CVA en systemische embolie van rivaroxaban vergelijkbaar met die van een vitamine K-antagonist, echter de incidentie van kritische orgaanbloedingen (bv. intracranieële bloedingen) en overlijden door bloedingen is lager met rivaroxaban. Deze reductie van intracranieële bloedingen is van belang vanwege de slechte prognose van deze patiënten.

### Huidig CFH-advies dabigatran:

Bij patiënten die een electief totale heupvervangende operatie of een totale knieervangende operatie ondergaan is tweemaal per dag 110 mg dabigatran niet minder effectief dan de laagmoleculaire heparinen in de profylaxe van trombo-embolieën of overlijden door elke oorzaak (combinatie-eindpunt). Voordeel van dabigatran ten opzichte van de laagmoleculaire heparinen en fondaparinux is de orale toedieningsvorm. Bij patiënten met atriumfibrilleren verlaagt tweemaal per dag dabigatran 150 mg de kans op CVA of een systemische embolie en de kans op intracranieële bloedingen ten opzichte van een vitamine K-antagonist. Het risico van ernstige bloedingen door dabigatran of vitamine K-antagonisten is vergelijkbaar. Ten opzichte van de vitamine K-antagonisten heeft dabigatran het voordeel van een gunstiger interactieprofiel en het niet nodig zijn van een nauwgezette controle van de antistolling ten behoeve van het vaststellen van de te gebruiken dosering. Een mogelijk nadeel van het wegvallen van deze controle van de antistolling is dat dit de therapietrouw in de klinische praktijk kan verminderen hetgeen kan leiden tot onderbehandeling. Voor dabigatran zijn de effecten en bijwerkingen op de lange termijn nog niet vastgesteld. Ook is geen specifiek antidotum beschikbaar.

### Vorstel concept-FK-advies voor alle drie de geneesmiddelen:

Het concept-advies bij electieve heup- of knieervangende operaties en het voorstel bij niet-valvulair atriumfibrilleren zal worden besproken in de Commissie Farmacotherapeutisch Kompas (CFK) van de WAR.

## Literatuur

---

- <sup>1</sup> Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-standaard Atriumfibrilleren. Utrecht, 2009. Rapportnr. M79. Beschikbaar via: [nhg.artsennet.nl](http://nhg.artsennet.nl)
- <sup>2</sup> Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-4.
- <sup>3</sup> Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455-61.
- <sup>4</sup> Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Diagnostiek, Preventie, en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Arteriële Trombose. Utrecht, 2008. Beschikbaar via [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl).
- <sup>5</sup> Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949-53.
- <sup>6</sup> Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-47.
- <sup>7</sup> Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
- <sup>8</sup> Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.
- <sup>9</sup> Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT). Samenvatting medische jaarverslagen 2010.
- <sup>10</sup> Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al.; American Heart Association/American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1633-52.
- <sup>11</sup> Orde van Medisch Specialisten. Leidraad begeleiding introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen. 2012
- <sup>12</sup> College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport dabigatran etexilaat (Pradaxa®) bij de indicatie 'preventie van cerebrovasculair accident en systemische embolie bij patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen, met één of meer risicofactoren'. Diemen, 2012. Beschikbaar via: [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl).
- <sup>13</sup> College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport rivaroxaban (Xarelto®) bij de indicatie 'Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren'. Diemen, 2012. Beschikbaar via: [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl).
- <sup>14</sup> Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committee and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
- <sup>15</sup> Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
- <sup>16</sup> Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875-6.
- <sup>17</sup> Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-17.
- <sup>18</sup> European Medicine Agency. Assessment report Eliquis®. London, 2012. Beschikbaar via: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- <sup>19</sup> Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, et al. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 480-6.
- <sup>20</sup> Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
- <sup>21</sup> European Medicine Agency. SmPC Eliquis®. London, 2012. Beschikbaar via: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- <sup>22</sup> European Medicine Agency. SmPC Pradaxa®. London, 2012. Beschikbaar via: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- <sup>23</sup> Masoodi NA, Ahmad B. Dabigatran: a look before we leap. *Br J Med Pract* 2011; 4: 423-4.