

## Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

**Contactpersoon**

mw. P. Pasman  
T +31 (0)20 797 80 26

0530.2015075505

Datum 3 juli 2015  
Betreft Beoordeling uitbreiding indicatie apixaban (Eliquis®) bij VTE  
Kenmerk RenK4-09022015

**Onze referentie**  
2015075505

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 9 februari 2015 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toets uit te voeren met betrekking tot apixaban (Eliquis®). Het Zorginstituut heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in de rapporten die als bijlage zijn toegevoegd.

Apixaban is beschikbaar in de vorm van 2,5 mg en 5 mg filmomhulde tabletten. Dit product is reeds opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) voor gebruik bij de preventie van trombose bij electieve knie- en heupoperaties en voor gebruik bij preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met één of meer risicofactoren. Hiervoor bestaan bijlage 2 voorwaarden.

### Beoordeelde indicatie

Het betreft een verzoek van de fabrikant om de bestaande bijlage 2 voorwaarden van apixaban uit te breiden voor de indicatie veneuze trombo-embolie (VTE): 'Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen'. De aanbevolen dosering is tweemaal daags 10 mg oraal gedurende de eerste 7 dagen, gevolgd door tweemaal daags 5 mg.

### Uitkomst beoordeling therapeutische waarde

Uit de studies komt naar voren dat apixaban bij de behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen een gunstigere verhouding heeft tussen gunstige en ongunstige effecten dan standaardtherapie (laagmoleculairgewichtheparinen gedurende 5 dagen en vervolgens vitamine K-antagonisten; VKA). Apixaban heeft om deze reden een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige behandeling met VKA.

### Uitkomst beoordeling kostenconsequentieraming

Uitbreiding van de nadere voorwaarden voor apixaban (Eliquis®) bij behandeling van DVT en PE en preventie van recidief DVT en PE bij volwassenen zal bij een behandelduur van 6 maanden gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen €0,9 en €1,7 miljoen per jaar in 2017.

Indien 30% van de patiënten gedurende 12 maanden behandeld zullen worden zullen de meerkosten tussen de €1,3 en €2,3 miljoen bedragen. Indien 50% van de patiënten 12 maanden behandeld worden zijn de meerkosten tussen de €1,5 en €2,7 miljoen.

Hierbij is er rekening mee gehouden dat naast apixaban ook rivaroxaban en dabigatran voor de hier beoordeelde indicatie VTE geregistreerd zijn. Om deze reden wordt er van uitgegaan dat apixaban 1/3 van het marktaandeel van de NOACs zal krijgen, waarbij rekening gehouden wordt met een geschatte marktpenetratie voor NOACs van 30% in het derde jaar, en 100% therapietrouw. Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten dat zal worden behandeld met apixaban, wat de totale behandelduur is bij deze indicatie en de werkelijke prijs die voor apixaban voor deze indicatie betaald zal worden.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
3 juli 2015

**Onze referentie**  
2015075505

#### Advies

Apixaban is met rivaroxaban en dabigatran geclusterd op bijlage 1A in het cluster 0B01AXBO. Apixaban heeft bij bovengenoemde indicatie een therapeutische meerwaarde. Om deze reden adviseert het Zorginstituut u de nadere voorwaarden van apixaban met de indicatie VTE uit te breiden en te formuleren zoals hieronder aangegeven bij punt c. Deze uitbreiding van nadere voorwaarden gaat gepaard met meerkosten.

#### **Voorwaarde**

Uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder:

- a) die op dit geneesmiddel is aangewezen voor de preventie van veneuze trombo-embolie na een electieve knie- of heupvervangende operatie, of
- b) met nonvalvulair atriumfibrilleren en één of meer risicofactoren die dit geneesmiddel ter preventie van cerebrovasculair accident of systemische embolie gebruikt overeenkomstig de introductieleidraad die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen is aanvaard, of
- c) die op dit geneesmiddel is aangewezen voor de behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) en de preventie van recidiverende DVT en PE.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
*lid Raad van Bestuur*

Farmacotherapeutisch rapport apixaban  
(Eliquis®) bij de behandeling en preventie  
van DVT en PE

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 25 juni 2015  
Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2014128515
Volgnummer	2015037822
Contactpersoon	mw. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. N. Dragt
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Samenvatting 5**

#### **1 Inleiding 7**

- 1.1 Achtergrond 7
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 10

#### **2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13**

- 2.1 Zoekstrategie 13
- 2.2 Databases & websites 13
- 2.3 Selectiecriteria 13

#### **3 Resultaten 15**

- 3.1 Resultaten literatuursearch 15
- 3.2 Gunstige effecten 15
- 3.3 Ongunstige effecten 21
- 3.4 Ervaring 26
- 3.5 Toepasbaarheid 26
- 3.6 Gebruiksgemak 28
- 3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 28

#### **4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 29**

- 4.1 Oud advies 29
- 4.2 Nieuw advies (aanvullingen onderstreept) 29

#### **Bijlage 1: Overzicht geïnccludeerde studies 31**

#### **Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 32**

#### **Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 33**

#### **Bijlage 4: Bloedingsrisico's met NOACs versus VKA, in meta-analysen op basis van registratiestudies bij patiënten met acute symptomatische VTE 34**

#### **5 Literatuur 35**





## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van apixaban bij de behandeling en preventie van diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE). Apixaban is daarbij vergeleken met vitamine K-antagonisten op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling en preventie van DVT en PE apixaban een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling (laagmoleculairgewichtheparine en vitamine K-antagonisten).

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 18 mei 2015 en de gegevens zullen worden verwerkt in hoofdstuk 4 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*



# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

### 1.1.1 Pathofysiologie aandoening

Diepveneuze trombose (DVT) is een bloedstolsel in het diepe veneuze systeem, bijvoorbeeld een been, meestal een kuitvene. Een longembolie (PE) ontstaat als er een stolsel losbreekt, via het hart een longarterie bereikt en deze vervolgens afsluit. DVT en longembolieën hebben een zelfde pathofysiologie. Bij tenminste 40-50% van de patiënten met DVT zijn er asymptomatische longembolieën. Omgekeerd wordt DVT bij ongeveer 75% van de patiënten met longembolieën gevonden. Het begrip veneuze trombo-embolie of veneus-trombotische embolie (VTE) omvat zowel DVT als PE.<sup>1</sup>

Bij het ontstaan van VTE spelen drie factoren een rol (trias van Virchow): stasis in de bloedstroom, verandering van de bloedsamenstelling en beschadiging van de vaatwand.<sup>1</sup>

Er kan onderscheid worden gemaakt tussen *idiopatische* en uitgelokte of *secundaire* VTE. Er is sprake van secundaire VTE als er een risicofactor is, waarvan de VTE duidelijk het gevolg is. Deze risicofactoren zijn vaak tijdelijk aanwezig. Voorbeelden zijn operatie, trauma, immobilisatie, zwangerschap en kraambed en orale anticonceptie. Als de risicofactoren worden weggenomen is de recidiefkans klein. Als er geen of andere dan bovengenoemde risicofactoren zijn, spreekt men van idiopatische VTE.<sup>1</sup>

Algemene risicofactoren voor het ontstaan van VTE zijn een eerder doorgemaakte VTE, erfelijke risicofactoren kunnen een rol spelen. Daarnaast zijn uiteenlopende aandoeningen geassocieerd met een verhoogd risico op DVT, zoals acute interne ziekten, hartfalen, respiratoire insufficiëntie, inflammatoire darmaandoeningen, myeloproliferatieve aandoeningen, paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie en het nefrotisch syndroom. Leeftijd is een onafhankelijke risicofactor.<sup>1,2</sup>

### 1.1.2 Symptomen

De meeste stolsels geven geen symptomen en verdwijnen spontaan. Het vermoeden van diepveneuze trombose berust meestal op een pijnlijke en/of gezwollen (onder)been dat soms rood verkleurd is. Slechts een deel (< 35%) van de symptomatische patiënten met DVT presenteert zich met deze (klassieke) klachten.<sup>2</sup>

Een longembolie kan (sub)acute kortademigheid geven, pijn bij de ademhaling, tachypneu en tachycardie, al is de presentatie nogal eens atypisch. Longembolieën kunnen soms fataal zijn als een longarterie ineens volledig wordt afgesloten. Dit komt naar schatting bij 5% van de ambulante, onbehandelde patiënten voor.<sup>1</sup>

#### Incidentie / Prevalentie

De incidentie van gediagnosticeerde diepveneuze trombose (DVT) wordt geschat op 1 per 1000 patiëntjaren. In Nederland komt dat neer op ongeveer 16.000 tot 20.000 gevallen per jaar. Het komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen en de incidentie neemt toe met de leeftijd.<sup>1</sup> In 2010 stonden circa 31.000 patiënten onder controle van de Nederlandse trombosediensten voor de indicatie DVT.<sup>3</sup> De incidentie van longembolieën in Nederland wordt geschat op 1 tot 2 per 1000

inwoners en 0,2-0,3 per 1000 patiënten.<sup>1,3</sup>

De recidiefkans van VTE is het hoogst vlak na staken van antistollingsbehandeling en stabiliseert na ongeveer 9 maanden.<sup>2</sup> In de richtlijn van de American College of Chest Physicians wordt het cumulatieve risico voor recidief bij secundaire VTE geschat op 5% na 1 jaar en 15% na 5 jaar.<sup>4</sup> De cumulatieve risico's voor recidivering bij idiopatische VTE worden geschat op 10% na 1 jaar en 30% na 5 jaar.<sup>5</sup> In de Nederlandse CBO richtlijn preventie en behandeling VTW worden de cumulatieve incidenties van recidief VTE geschat op 17,5% na 2 jaar, 25% na 5 jaar en 30% na 8 jaar. De recidiefkans bij een idiopatische VTE is hoger dan bij secundaire VTE.

#### 1.1.3 *Ernst*

De ernst van veneuze trombo-embolie wordt vooral bepaald door de kans van 0,2-5% op sterfte door longembolie en door de kans van 25-50% op het ontwikkelen van chronische klachten van oedeem, teleangiëctasieën, varices en veneuze ulcera aan de benen (posttrombotisch syndroom). Patiënten die worden behandeld vanwege een longembolie hebben een viermaal grotere kans om te overlijden (1,7% versus 0,4%) door recidief van een veneuze trombo-embolie in het jaar na diagnosestelling.<sup>4</sup> Bloedingen kunnen optreden als bijwerking van behandeling (zie aldaar).

#### 1.1.4 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Het doel van de behandeling van VTE is het voorkomen van uitbreiding van de trombose en longembolieën en het voorkomen van optreden van vroege en late recidieven.<sup>1</sup>

De vergelijkende behandeling bestaat zowel voor DVT als PE uit subcutane injecties met laag-moleculairgewicht-heparine (LMWH) voor de initiële behandeling, en tegelijkertijd starten met vitamine K antagonisten. Behandeling met LMWH moet tenminste vijf dagen worden gecontinueerd en kan worden gestaakt als de INR ('International normalized ratio') stabiel en gedurende twee dagen >2,0 is. Gelijktijdig met LMWH wordt begonnen met een coumarinderivaat (Vitamine K-antagonist (VKA) zoals acenocoumarol of fenprocoumon) voor de lange termijnbehandeling.

Zowel in de NHG als in de CBO richtlijn wordt aangegeven dat de recidiefkans van VTE bepalend is voor het vaststellen van de optimale duur van de (huidige) medicamenteuze behandeling. Er wordt een afweging gemaakt tussen het reduceren van VTE recidief versus het toegenomen risico op bloedingen als gevolg van antistollingstherapie.<sup>1,2</sup>

In de CBO richtlijn worden op basis van een verschillend risicoprofiel vier patiëntengroepen onderscheiden:

- 1) Eerste episode VTE na een tijdelijke risicofactor (secundaire VTE)
- 2) Eerste episode van een idiopatische VTE
- 3) Eerste episode VTE bij patiënten met een protrombotisch genotype of een prognostische marker voor een verhoogd risico op een VTE recidief.
- 4) Recidiverende VTE

Voor patiënten met maligniteiten wordt behandeling met LMWH aanbevolen in plaats van VKA.<sup>2</sup>

De aanbevolen behandelduur voor een eerste episode secundaire VTE bedraagt 3 maanden. De aanbevolen behandelduur voor een eerste episode idiopatische DVT bedraagt 6 maanden.<sup>1,2</sup> Voor (hoog risico) patiënten uit de derde groep, wordt behandeling met VKA voor een jaar aanbevolen.<sup>2</sup>

Na de initiële behandelperiode wordt verdere behandeling met VKAs in principe niet meer aanbevolen, aangezien de verhouding voorkómen van VTE en risico op bloedingen door behandeling met VKA na deze termijn als ongunstig wordt beschouwd.<sup>1,2</sup>

Het is niet zeker hoe lang patiënten na een recidief VTE moeten worden doorbehandeld. Bij patiënten bij wie een recidief optreedt na meer dan een jaar na stoppen van antistollingsbehandeling, kan overwogen worden gedurende één jaar met VKA te behandelen. Ook kan overwogen worden om langere tijd te behandelen, zelfs levenslang. Echter bewijs over effectiviteit en veiligheid ontbreekt.<sup>2</sup>

#### Vitamine K-antagonisten

In Nederland heeft men de beschikking over twee vitamine K-antagonisten, namelijk het kortwerkende acenocoumarol (1 mg) en het langwerkende fenprocoumon (3 mg), beide coumarine derivaten. De keuze voor acenocoumarol of fenprocoumon is afhankelijk van afspraken met de plaatselijke trombosedienst. In de Nederlandse praktijk wordt acenocoumarol het meest voorgeschreven. Wereldwijd wordt warfarine het meest gebruikt. Dit middel is echter niet voor de Nederlandse markt geregistreerd. Warfarine is net als acenocoumarol en fenprocoumon een coumarine derivaat. Warfarine zit qua werkingsduur tussen acenocoumarol en fenprocoumon in.

Bij alle drie de geneesmiddelen wordt, nadat enkele dagen een oplaaddosis is gegeven, de vervolgdosering bepaald op geleide van de 'international normalized ratio' (INR).

#### Therapeutische range en streefwaarden in Nederland

Voor het bepalen van de therapeutische bandbreedte van VKA wordt de INR aangehouden. De NHG standaard en CBO richtlijn adviseren een INR tussen 2,0 en 3,0. Internationaal is, bij de behandeling met warfarine, het INR streefgebied eveneens 2,0-3,0. 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 VKA is het dus van belang om binnen deze INR waarden te blijven.

De Nederlandse trombosedienst werkt met de volgende criteria: Optimale streefwaarde: 3,0; Therapeutische range: 2,0-3,5; Streefgebied: 2,5-3,5. Door de therapeutische range te verruimen, wordt het percentage tijd binnen de therapeutische range (TTR) verhoogd. Als grens is door de Nederlandse trombosedienst gesteld dat tenminste 70% van de patiënten een INR binnen de therapeutische range moeten hebben. In 2010 hebben alle trombosediensten deze grens bereikt.<sup>6</sup>

#### 1.1.5 *Apixaban (Eliquis®) 2,5 mg en 5 mg filmomhulde tabletten*

##### 1.1.5.1 Geregistreerde indicatie

Apixaban is geregistreerd voor de volgende indicaties:<sup>7</sup>

"Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen".

Naast deze indicatie was apixaban eerder al geregistreerd voor onderstaande twee

indicaties:

- "Preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knie vervangingsoperatie hebben ondergaan."
- "Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF), met een 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)."

#### 1.1.5.2 Dosering

De aanbevolen dosis van apixaban voor *de initiële behandeling* van acute DVT en behandeling van PE is tweemaal daags 10 mg oraal gedurende de eerste 7 dagen, gevolgd door tweemaal daags 5 mg oraal. Zoals volgens de beschikbare medische richtlijnen dient een korte behandelduur (minstens 3 maanden) gebaseerd te zijn op risicofactoren (bijvoorbeeld operatie, reversibele trauma, immobilisatie).<sup>7</sup>

De aanbevolen dosis van apixaban voor *de (secundaire) preventie* van herhaalde DVT en PE is tweemaal daags 2,5 mg oraal. Als preventie van herhaalde DVT is geïndiceerd, dient met tweemaal daags 2,5 mg te worden gestart na het afronden van de 6 maanden behandeling met Eliquis 5 mg tweemaal daags of met een andere anticoagulans.<sup>7</sup>

#### 1.1.5.3 Werkingsmechanisme

Apixaban is een orale, reversibele, directe en selectieve actieve remmer van factor Xa. Het heeft geen antitrombine-III nodig om antitrombotische activiteit te vertonen. Apixaban remt vrije en stolselgebonden factor Xa, en protrombinaseactiviteit. Apixaban heeft geen directe effecten op plaatjesaggregatie, maar remt indirect de plaatjesaggregatie die wordt geïnduceerd door trombine. Door factor Xa te remmen, voorkomt apixaban trombinevorming en trombusontwikkeling.<sup>7</sup>

#### 1.1.5.4 Bijzonderheden

Farmacotherapeutische beoordeling in het kader van een aanvraag voor uitbreiding van de Nadere voorwaarden op Bijlage 2 Rzv voor apixaban, dat is opgenomen op Bijlage 1A Rzv.

## 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

### 1.2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van apixaban (Eliquis®) bij behandeling en preventie van DVT en PE vergeleken met 5 dagen LMWH en vervolgbehandeling met vitamine K-antagonisten?

### 1.2.2 Patiëntenpopulatie

Volwassen patiënten met symptomatische DVT of PE, of ter preventie van herhaalde DVT en PE.

### 1.2.3 Interventie

Na initiële dosering van tweemaal daags 10 mg gedurende één week, apixaban tweemaal daags 5 mg oraal voor initiële behandeling van acute DTV en PE. Apixaban tweemaal daags 2,5 mg oraal voor (secundaire) preventie van DVT en PE.

#### 1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

Apixaban wordt vergeleken met de standaard behandeling voor VTE die bestaat uit subcutaan LMWH gedurende tenminste 5 dagen en een cumarinederivaat (vitamine K-antagonist) voor langdurige (initiële) behandeling conform de richtlijnen (3-6 maanden, afhankelijk van het risicoprofiel). In de richtlijn wordt een behandelduur van 6 maanden geadviseerd. Om deze reden wordt in dit rapport voor de periode na deze 6 maanden apixaban vergeleken met placebo.<sup>1,2</sup>

Van de LMWH's worden in Nederland vooral nadroparine en dalteparine gebruikt en in mindere mate enoxaparine en tinzaparine ([www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl)). Wereldwijd is enoxaparine de meest gebruikte LMWH in de praktijk en in onderzoeken. In dit rapport is ervan uitgegaan dat de effectiviteit en veiligheid van enoxaparine hetzelfde zijn als die van andere LMWH's. Dit is in lijn met eerdere beoordelingen van CFH/CVZ over apixaban<sup>8</sup> en rivaroxaban.<sup>9,10,11</sup>

Als vitamine K-antagonisten komen acenocoumarol of fenprocoumon in aanmerking als eerste keus behandeling. Internationaal wordt warfarine het meest gebruikt, ook in klinische studies. Eerder is in de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH, voorganger van de huidige WAR) vastgesteld dat warfarine als vergelijkbaar effectief mag worden beschouwd als de andere twee in Nederland gebruikte coumarinederivaten, mits de INR-waarden overeenkomen. Als resultaten van de registratiestudies geëxtrapoleerd kunnen worden naar de Nederlandse situatie, dan is het acceptabel om apixaban te vergelijken met warfarine.

#### 1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*

Volgens de richtlijn van de CHMP 'Guideline on clinical investigations of medicinal products for prophylaxis of venous thromboembolic risk in non-surgical patients' uit 2006/(actualisatie 2008)<sup>12</sup> is de adequate *primaire uitkomstmaat* voor de *effectiviteit* bij superioriteits- en non-inferioriteitsonderzoeken naar tromboseprofylaxe (confirmatory trial) een samengestelde uitkomstmaat met:

- bevestigde proximale diepveneuze trombose (DVT),
- bevestigde symptomatische (in non-inferioriteitsonderzoek) niet-fatale long embolie (PE) en
- overlijden door veneuze trombo-embolie (in non-inferioriteitsonderzoek) of overlijden ongeacht de doodsoorzaak (in superioriteitsonderzoek).

De *primaire uitkomstmaten* voor *veiligheid* bestaan uit (majeure) bloedingen. Door de EMA wordt de definitie van majeure (=ernstige) bloeding (major bleeding events of MBE's) aangehouden van de International Society on Thrombosis and Haemostasis.<sup>13</sup> Een bloeding wordt geclassificeerd als MBE als deze voldoet aan ten minste een van de volgende criteria:

- fatale bloeding
- symptomatische bloeding in een kritisch gebied of orgaan, zoals intracranieel, intraspinaal, intraoculair, retroperitoneaal, intra-articulair, pericardiaal of intramusculair met compartimentsyndroom. (Alleen bloedingen in een kritisch gebied of orgaan met symptomatische klinische presentatie werden geclassificeerd als MBE)
- bloedingen die leiden tot verlaging van de hemoglobineconcentratie met 20 g/l (overeenkomend met 1,24 mmol/l of meer) of die een bloedtransfusie met 2 of meer eenheden volbloed of rode bloedcellen noodzakelijk maken.

1.2.6 *Relevante follow-up duur*

De duur van behandeling met VKA is afhankelijk van het risicoprofiel. Bij laag risico patiënten (secundaire DVT) wordt in Nederland een behandelduur van 3 maanden aanbevolen. Voor hoger risicopatiënten (idiopatische DVT) wordt een behandelduur van 6 maanden aanbevolen. Voor patiënten met prognostische hoog risicofactoren, kan behandeling tot een jaar worden overwogen. Behandeling van langere duur met VKA wordt op dit moment in Nederland niet aanbevolen.<sup>1,2</sup>

1.2.7 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

De gouden standaard voor vaststelling van de gunstige effecten van een behandeling is het gerandomiseerde, dubbelblinde, vergelijkende onderzoek. Zie ook [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl) (zoeken naar 'Criteria voor beoordeling therapeutische waarde').



## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier<sup>7</sup> en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA)<sup>14</sup>. Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen:

*(("apixaban"[Supplementary Concept] OR "apixaban"[All Fields]) AND ("venous tromboembolism"[MeSH Terms] OR ("venous"[All Fields] AND "tromboembolism"[All Fields]) OR "venous tromboembolism"[All Fields])) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]).*

### 2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library voor de periode tot 10 april 2015

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent diepveneuze trombose DVT:

Nederlandse internisten vereniging (NIV)  
Nederlandse Vereniging van artsen voor longziekten en tuberculose (NVALT)  
Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)  
Federatie Nederlandse trombosediensten (FNT)  
De Hart & Vaatgroep/ Patiëntenfederatie NPCF

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor diepveneuze trombose DVT:

Nederlandse internisten vereniging (NIV)  
Federatie Nederlandse trombosediensten (FNT)  
Kwaliteitskoepel Medisch Specialisten (KMS)/ Orde Medisch Specialisten (OMS)

### 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen: Gerandomiseerde klinische trials en systematische reviews/meta-analysen.

Selectie van de artikelen gebeurde op basis van bovengenoemde PICO:

Populatie: patiënten met VTE (DVT en/of PE)

Interventie: apixaban

Comparator: laag-moleculair-gewicht heparinen in combinatie met vitamine-K antagonist (LMWH/VKA).

Outcome: effectiviteit t.a.v. (recidief) trombo-embolische gebeurtenissen en veiligheid, in het bijzonder bloedingen en cardiovasculaire gebeurtenissen.



## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn twee klinische studies geïnccludeerd op basis van de literatuursearch die de behandeling van apixaban vergelijken bij patiënten met DVT/PE met de gebruikelijke behandeling.<sup>15,16</sup>

Daarnaast zijn een aantal meta-analyses betrokken in de beoordeling, die de effectiviteit van de 'nieuwe orale anticoagulantia (NOACs) onderling met elkaar vergelijken<sup>17,18,19,20</sup>

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

### 3.2 Gunstige effecten

#### 3.2.1 *Evidentie*

Er zijn twee pivotal studies die de effectiviteit van behandeling van apixaban onderzoeken bij patiënten met DVT en/of PE; de studies AMPLIFY en AMPLIFY-EXT. AMPLIFY onderzoekt de behandeling en (primaire) preventie van DVT/PE. In AMPLIFY-EXT wordt de lange termijn (secundaire) preventie van DVT/PE onderzocht bij patiënten die reeds 6-12 maanden medicamenteus zijn behandeld voor DVT/PE en waarbij er sprake was van 'klinische equipoise'; Bij deze patiënten was indicatie om door te behandelen, maar bestond er twijfel of de voordelen van doorbehandelen (voorkómen recidivering VTE) zouden opwegen tegen de nadelen (verhoogd bloedingsrisico) .

De AMPLIFY studie is opgezet als non-inferioriteitsstudie ten opzichte van VKA. De AMPLIFY-EXT studie is opgezet als superioriteitsstudie ten opzichte van placebo, aangezien op dit moment voor deze patiënten volgens de richtlijnen behandeling met VKA niet wordt aanbevolen.

In beide studies gaat de beoordeling van de effectiviteit om de verhouding tussen de gunstige effecten (voorkómen recidivering VTE) en ongunstige effecten (ernstige bloedingen, al dan niet in kritische organen).

#### Initiële behandeling (eerste 6 maanden na VTE): AMPLIFY

Deze fase III studie is een non-inferioriteitsstudie, gerandomiseerd, direct vergelijkend, dubbelblind, dubbel dummy. Er werd gebruik gemaakt van een geblindeerde INR-controle met gecodeerde resultaten.

In de studie zijn 5395 patiënten 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met apixaban (7-daagse oplaaddosis 2x daags 10 mg, vervolgd door 2x daags 5 mg), of enoxaparine + warfarine op geleide van INR.

De geïnccludeerde patiënten waren volwassen patiënten (>18 jaar) met symptomatische DVT of PE (met of zonder DVT). Het gaat hier specifiek om patiënten met idiopatische DVT/PE die in aanmerking komen voor behandeling met een duur van 6 maanden. Patiënten met secundaire DVT/PE, die normaliter voor 3 maanden behandeling in aanmerking komen, werden uitgesloten van deelname. Patiënten met maligniteiten of nierinsufficiëntie werden eveneens uitgesloten van deelname.

De primaire effectmaat bestond uit een samengesteld eindpunt: incidentie van recidief symptomatisch VTE of overlijden ten gevolge van VTE. De secundaire eindpunten bestaan uit de afzonderlijke componenten van het primaire eindpunt: Fatale PE, overlijden waarbij PE niet als oorzaak kon worden uitgesloten, niet-fatale DVT of PE, cardiovasculaire sterfte, en sterfte ongeacht oorzaak. De secundaire effectiviteitsmaat bestond eveneens uit een samengestelde uitkomstmaat: recidief symptomatisch VTE met cardiovasculair overlijden, overlijden ten gevolge van een VTE, ten gevolge van een bloeding, of overlijden ongeacht oorzaak. Resultaten zijn weergegeven in tabel 1A.

Non-inferioriteitsmarges waren tevoren gedefinieerd op een relatief risico van 1,8 en risico verschil van 3,5 percentagepunten. Initieel was door de onderzoekers berekend dat er 4094 patiënten geïnccludeerd moesten worden. Nadat 80% van de patiënten geïnccludeerd waren, bleek de incidentie van de primaire uitkomstmaat kleiner dan verwacht en is het aantal benodigde patiënten verhoogd naar 5400. De onderzoekers geven aan dat de studie tevoren zo is ontworpen dat opeenvolgend de volgende hiërarchie in analyses kon worden uitgevoerd: non-inferioriteit ten opzichte van de primaire uitkomstmaat, superioriteit ten opzichte van ernstige bloedingen (ongunstige effecten, zie volgende sectie), superioriteit ten opzichte van VTE/overlijden ten gevolge van VTE en superioriteit ten opzichte van de gecombineerde secundaire veiligheidsuitkomst (ongunstige effecten) ernstige bloedingen/klinisch relevante non-ernstige bloedingen.

Op de primaire samengestelde uitkomstmaat in optreden van VTE of VTE gerelateerde sterfte werd geen verschil gevonden tussen behandeling met warfarine en apixaban. Optreden van het primaire samengestelde eindpunt kwam in 2,3% (apixaban) en 2,7% (warfarine) van de patiënten voor (HR 0,84; 95% BI 0,60-1,18). De onderzoekers concludeerden op basis van deze resultaten non-inferioriteit van apixaban ten opzichte van warfarine. Patiënten waren gemiddeld 61% van de tijd binnen hun therapeutische range van een INR tussen de 2,0 en 3,0.

Er zijn aanvullende analyses uitgevoerd, waarbij deelnemende centra in verschillende kwartielen van tijd in therapeutische range (TTR) werden geplaatst van de controle groep die met warfarine werd behandeld, om te kijken of er in deze groepen grotere verschillen in resultaten werden gevonden tussen de twee behandelde groepen. Er werden geen verschillen in uitkomstmaten gevonden tussen verschillende TTR groepen. Uitkomsten waren consistent over alle tevoren gespecificeerde subgroepen, ook in verschillende patiëntengroepen.

#### Lange termijn (secundaire) preventie van VTE: AMPLIFY-EXT

Deze studie is een geblindeerde, 3-armige, gerandomiseerde studie, waar behandeling met apixaban (2,5 of 5 mg) werd vergeleken met placebo. De studie is opgezet als superioriteitsstudie ten opzichte van placebo.

Apixaban is voor dit deel van indicatie uiteindelijk alleen geregistreerd voor de lage dosering van tweemaal daags 2,5 mg, gezien deze een betere verhouding heeft tussen gunstige en ongunstige effecten.<sup>7</sup> In deze rapportage worden daarmee alleen de resultaten van 2,5 mg ten opzichte van placebo weergegeven.

Er zijn 2482 patiënten geïnccludeerd, die 6-12 maanden waren behandeld met standaard antistolling (VKA of apixaban). Belangrijk was dat er sprake was van 'klinische equipoise', over continuering van behandeling met een anti-stollingsmiddel. Een groot deel van de patiënten van de AMPLIFY studie zijn geïnccludeerd in AMPLIFY-EXT.

Patiënten met een trombo-embolisch voorval in de voorgaande 6-12 maanden werden geëxcludeerd.

De primaire uitkomstmaat was een samengesteld eindpunt van recidief symptomatische VTE, of overlijden ongeacht oorzaak. De secundaire uitkomstmaat was recidief symptomatisch VTE of VTE gerelateerd overlijden. Daarnaast was er een samengesteld eindpunt van recidief symptomatische VTE, VTE gerelateerd overlijden, myocardinfarct, beroerte of cardiovasculair gerelateerd overlijden.

Superioriteit werd geclaimd als het effect van apixaban statistisch significant was ( $p < 0,05$ ) en het relatieve risico kleiner was dan 1. De resultaten op gunstige effecten zijn vermeld in tabel 1B.

Behandeling met apixaban leidde op de primaire gecombineerde uitkomstmaat VTE en sterfte ongeacht oorzaak, tot statistisch minder 'events' dan behandeling met placebo (3,8% versus 11,6%; HR 0,33 95%BI 0,22-0,48). Op basis van deze resultaten werd door de onderzoekers geconcludeerd dat behandeling met apixaban als superieur ten opzichte van placebo kan worden beschouwd. Ook op de andere (secundaire) uitkomstmaten was apixaban statistisch superieur ten opzichte van placebo. Er was alleen geen verschil met optreden van cardiovasculaire events ten opzichte van placebo.

#### Meta-analyses

Er zijn recentelijk verschillende meta-analyses gepubliceerd die de effectiviteit van de verschillende NOACs dabigatran, rivaroxaban en apixaban vergelijken ten opzichte van VKA en/of ten opzichte van elkaar<sup>17,18,19,20,21</sup>. Consistent komt uit alle analyses naar voren dat de effectiviteit van de verschillende NOACs op voorkómen van VTE recidief gelijk is aan VKA.

Tabel 1A: Gunstige effecten van apixaban vergeleken met vitamine K-antagonisten bij patiënten met behandeling en preventie van DVT en PE

<i>AMPLIFY</i>			
<i>eindpunt</i>	<i>Apixaban (n=2691)</i>	<i>warfarine (n=2704)</i>	<i>HR [95% BI]</i>
% VTE en VTE gerelateerde sterfte ( <i>primair eindpunt</i> )	2,3	2,7	0,84 (0,60 – 1,18) p<0,001*
<i>Secundaire eindpunten</i>			
% fatale longembolie	< 0,1	0,1	
% overlijden zonder PE uitsluiten	0,4	0,5	
% niet-fatale longembolie	1,0	0,9	
% DVT (uitsluitend)	0,8	1,3	
% samengesteld eindpunt VTE of cardiovasculair overlijden	2,3	2,9	0,8 (0,57 – 1,11)
% Samengesteld eindpunt VTE of overlijden ongeacht oorzaak	3,2	3,9	0,82 (0,61 – 1,08)
% samengesteld eindpunt VTE, overlijden door VTE of overlijden door ernstige bloeding	2,8	4,5	0,62 (0,47 – 0,83)
VTE: veneuze trombo-embolie ( <i>diepveneuze trombose DVT en/of longembolie PE</i> ). HR [95% BI]: hazard ratio [95% betrouwbaarheidsinterval]. * p<0,001 voor non-inferioriteit			

Tabel 1B: Gunstige effecten van apixaban vergeleken met placebo bij patiënten voor (secundaire) langere termijn preventie van VTE

eindpunt	AMPLIFY-EXT		
	Apixaban 2,5 mg (n=840)	placebo (n=829)	HR [95% BI]
% recidief symptomatische VTE, overlijden ongeacht oorzaak	3,8	11,6	0,33 (0,22 – 0,48)
<i>Secundaire eindpunten</i>			
% recidief VTE, VTE gerelateerde sterfte	1,7	8,8	0,19 (0,11 – 0,33)
% cardiovasculair overlijden, hartinfarct, beroerte	0,5	1,3	0,36 (0,11 – 1,12)
% recidief VTE, VTE-gerelateerd overlijden, hartinfarct, beroerte, cardiovasculair overlijden	2,1	10,0	0,21 (0,13 – 0,35)

VTE: veneuze trombo-embolie (*diepveneuze trombose DVT en/of longembolie PE*). HR [95% BI]: hazard ratio [95% betrouwbaarheidsinterval]. \* p<0,05

### 3.2.2

#### *Discussie*

De gekozen eindpunten, zowel van de AMPLIFY als de AMPLIFY-EXT studie zijn conform de aanbevelingen van EMA en CHMP. Deze aanbevelingen zijn tevens conform de aanbevelingen in combinatie met de gekozen opzet van non-inferioriteit en inferioriteit respectievelijk. Ook de marges voor non-inferioriteit zijn conform te richtlijnen. De analyses voor non-inferioriteit zijn volgens de aanbevelingen uitgevoerd met de per protocol groep<sup>12,14</sup>

In de AMPLIFY studie wordt apixaban vergeleken met warfarine. Warfarine is niet geregistreerd in Nederland. In eerdere beoordelingen is aangenomen dat de effectiviteit van warfarine overeenkomt met die van de in Nederland gebruikte VKAs acenocoumarol en fenprocoumon. De vergelijking met warfarine is daarmee akkoord. Aangenomen wordt dat de effectiviteit van apixaban ten op zichte van warfarine gelijk is aan die van apixaban ten opzichte van de andere VKAs en daarmee representatief is voor de in Nederland gebruikte vergelijkende behandeling.

Ondanks dat volgens de inclusiecriteria alleen patiënten werden geïncludeerd met idiopatische VTE, blijkt uit de resultaten dat in beide armen 90% van de geïncludeerde patiënten idiopatische VTE hadden. Volgens een subgroepanalyse waren de resultaten op VTE/VTE gerelateerd overlijden consistent tussen de groepen met idiopatische VTE en de 10% met secundaire VTE.<sup>14</sup> Tevens bleek in beide armen 2-3% van de patiënten actieve maligniteiten te hebben. Volgens de Nederlandse richtlijnen, wordt bij deze patiënten behandeling met LMWHs aanbevolen in plaats van VKA. Vergelijking van apixaban met VKA voor deze patiënten is daarmee voor de Nederlandse situatie minder relevant. Resultaten van de studie zijn niet gepresenteerd zonder de groep patiënten met actieve maligniteiten. Wel zijn de patiënten evenredig verdeeld over beide armen en gaat het slechts om een klein aandeel in het totaal patiënten in de studie. Ook blijken uiteindelijk patiënten met recidief VTE in AMPLIFY te zijn opgenomen, ondanks dat dit een exclusie criterium was. Deze patiënten lijken evenredig over beide behandelarmen te zijn verdeeld (15% en 17%). Verschillende vooraf geplande subgroepanalyses (locatie trombose, ernst, leeftijd, lichaamsgewicht etc) lieten geen verschillen zien in resultaten op de effectmaat tussen de groepen.

De gemiddelde TTR in de AMPLIFY studie was 61%. Dit is lager dan de door trombosedienst gehanteerde minimale TTR van 70%. Echter in Nederland is de therapeutische bandbreedte groter dan die gehanteerd in de studie (2,0 – 3,5 versus 2,0 – 3,0). Als gevolg van deze verbreding, wordt de TTR eveneens vergroot en is de TTR uit de studie niet 1:1 te vergelijken met de Nederlandse TTR. In de EPAR worden resultaten gepresenteerd van verschillende subgroepen (kwartielen) van TTR van de warfarine controle-arm. Er waren geen verschillen in effectschatting tussen de groepen onderling en ten opzichte van het totale uitkomst. Op deze wijze proberen de aanvragers inzichtelijk te maken dat ook indien de controle groep slecht ingesteld stond op warfarine, dit geen invloed had op de totale effectschatting. Aangenomen kan worden, dat ondanks de verschillen in INR streefwaarden en verschillen in TTR uitkomsten gegeneraliseerd kunnen worden naar de Nederlandse situatie.

In de AMPLIFY studie zijn voornamelijk patiënten met een hoog risico op VTE recidief geïncludeerd. EMA heeft om een indicatie te krijgen of apixaban ook toepasbaar is voor secundaire VTE, een tussentijdse analyse uitgevoerd na een studieduur van 3 maanden.



De resultaten waren consistent met resultaten na 6 maanden. Een subgroep analyse uitgevoerd op 10% van de patiënten uit de studie, die secundaire VTE hadden, liet consistent resultaten zijn van een zelfde orde van grootte als van de groep met idiopatische VTE. Deze analyse was echter wel uitgevoerd na de volledige studieduur van 6 maanden, terwijl de optimale behandelduur voor deze patiënten als 3 maanden wordt beschouwd. De EMA heeft geconcludeerd dat de conclusies op basis van resultaten bij idiopatische VTE ook toepasbaar zijn voor patiënten met secundaire VTE.<sup>14</sup>

De tweede studie AMPLIFY-EXT gaat om een patiëntengroep, waarbij volgens de richtlijnen behandeling met VKA niet meer is aangewezen vanwege het bloedingsrisico. De samenstelling van patiënten is gelijk aan die van de AMPLIFY studie. Net als in de AMPLIFY studie bleek uit subgroepanalyses, dat resultaten op de primaire effectiviteitsuitkomstmaat niet (statistisch) verschilden tussen de verschillende relevante subgroepen ten opzichte van elkaar en ten opzichte van het totale resultaat. De EPAR vermeldt tevens dat er geen verschil was in effectiviteit als werd gekeken naar voorbehandeling met antistollingsmiddel (apixaban versus warfarine).

De geïncludeerde patiënten waren 6-12 maanden voorbehandeld. Er zijn geen aparte resultaten gepresenteerd van patiënten die langer dan de in de richtlijnen aanbevolen 6 maanden zijn behandeld.

Ook in AMPLIFY-EXT bestond ongeveer 15% van de patiënten uit zowel de placebo groep als patiënten behandeld met apixaban uit patiënten met een recidief VTE. Er zijn geen aparte resultaten gepresenteerd voor deze subgroep.

AMPLIFY-EXT is opgezet als studie waarbij de effectiviteit van twee verschillende doseringen (2,5 mg en 5 mg) van apixaban werden vergeleken ten opzichte van placebo. Betreft resultaten van effectiviteit in voorkómen van VTE waren er geen verschillen tussen de hoge en de lage dosering. Wel waren er verschillen in veiligheidsuitkomsten (zie volgende sectie). Op basis van deze verschillen is alleen de lage dosering geregistreerd voor de secundaire preventie van VTE.

Resultaten uit de meta-analyses laten zien dat de effectiviteit van apixaban gelijkwaardig is als die van de andere NOACs ten opzichte van VKA.

### 3.2.3

#### *Conclusie*

De gunstige effecten van behandeling met apixaban zijn gelijkwaardig aan de gunstige effecten van behandeling met warfarine bij patiënten die worden behandeld voor initiële idiopatische VTE. Volgens EMA kunnen deze resultaten geëxtrapoleerd worden naar secundaire VTE. Betreft langere termijn behandeling (na 6-12 maanden initiële behandeling), leidt behandeling met apixaban tot een statistisch significante reductie in recidief VTE en sterfte ten opzichte van placebo.

## 3.3

### **Ongunstige effecten**

### 3.3.1

#### *Evidentie*

Effectiviteit van behandeling met antistollingsmiddelen wordt bepaald door de verhouding gunstige effecten en ongunstige effecten. De ongunstige effecten bestaan uit het optreden van bloedingen.

#### AMPLIFY

In de AMPLIFY studie werd als primaire veiligheidsuitkomstmaat ernstige of ernstige bloedingen aangehouden.

Als secundaire veiligheidsuitkomstmaat werden samengestelde uitkomsten gebruikt van een combinatie van ernstige en klinische relevante niet-ernstige bloeding (CRNMB). Tabel 2A geeft een samenvatting van de belangrijkste bevindingen weer van de ongunstige effecten.

Op het primaire veiligheidseindpunt ernstige bloedingen liet behandeling met apixaban statisch significant minder ernstige bloedingen zien dan behandeling met warfarine (0,6% versus 1,8%; HR 0,31; 95%BI 0,17 – 0,55). Eveneens traden klinisch relevante niet-ernstige bloedingen (CRNMB), onderdeel van secundaire veiligheidseindpunt statistisch significant minder vaak op in de apixaban-groep vergeleken met warfarine. Er was geen verschil op te maken in locatie van de ernstige bloedingen. De reductie in bloedingen ten opzichte van warfarine was consistent over alle locaties.

Op basis van de vooraf gedefinieerde hiërarchische aanpak van non-inferioriteit en inferioriteitstoetsen (zie vorige paragraaf), werd door de onderzoekers superioriteit vastgesteld van apixaban ten opzichte van warfarine in verminderen van optreden van bloedingen.

De resultaten van het optreden van bloedingen zijn net als bij de gunstige effecten, eveneens per TTR kwartiel geanalyseerd. Er bleek geen verschil in bloedingen tussen de subgroepen onderling en in vergelijking met het totale resultaat.

#### AMPLIFY-EXT

In de AMPLIFY-EXT studie bij patiënten die na 6-12 maanden initiële behandeling, 12 maanden werden doorbehandeld, waren er geen statistische verschillen in bloedingen tussen de placebo groep en apixaban gevonden (tabel 2B). Ernstige bloedingen traden bij 0,2% van de patiënten op, die met 2,5 mg apixaban werden behandeld, vergeleken met 0,5% in de groep behandeld met placebo (HR 0,49; 95%BI 0,09-2,64). Het samengestelde veiligheidseindpunt ernstige bloedingen en klinisch relevante niet-ernstige bloedingen samen, kwam bij 3,0% van de patiënten voor die werden behandeld met apixaban, versus 2,3% in de groep behandeld met placebo (HR 1,29; 95%BI 0,72-2,10).

In de EPAR worden resultaten van een aanvullende subgroep analyse getoond, waarbij het aantal bloedingen bij patiënten met (een combinatie van) risicofactoren wordt vergeleken met de gehele studiepopulatie. Het ging om patiënten met een leeftijd >75 jaar, lichaamsgewicht <60kg of matig/ernstige nierinsufficiëntie. De samengestelde bloedingsuitkomstmaat kwam bij 1/5 patiënten voor die behandeld werden met 2,5 mg apixaban, vergeleken met 0/13 patiënten die placebo ontvingen.

Tabel 2A: Ongunstige effecten van apixaban vergeleken met vitamine K-antagonisten bij patiënten met initiële behandeling en preventie van DVT en PE

<i>AMPLIFY</i>			
<i>eindpunt</i>	<i>Apixaban (n=2676)</i>	<i>warfarine (n=2689)</i>	<i>HR [95% BI]</i>
% Ernstige bloeding ( <i>primaire uitkomstmaat</i> )	0,6	1,8	0,31 (0,17 – 0,55) p<0,001**
<i>waaronder</i>			
% Fatale bloeding	<0,1	0,1	
% Niet-fatale bloeding op kritische plaats in het lichaam	0,1	0,5	
- intracraniaal	0,1	0,2	
% Andere niet-fatale ernstige bloeding	0,4	1,2	
- gastro-intestinaal	0,3	0,7	
<i>Secundaire eindpunten</i>			
% ernstige bloeding of klinisch relevante niet-ernstige bloeding	4,3	9,7	0,44 (0,36 – 0,55) p<0,001
<i>Overig</i>			
% Klinisch relevante niet-ernstige bloeding	3,8	8,0	0,48 (0,38 – 0,60)
% patiënten met een bloeding	15,5	25,8	

VTE: veneuze trombo-embolie (*diepveneuze trombose DVT en/of longembolie PE*). HR [95% BI]: hazard ratio [95% betrouwbaarheidsinterval]. \*\* p-waarde voor superioriteit

Tabel 2B: Ongunstige effecten van apixaban vergeleken met placebo bij patiënten voor (secundaire) langere termijn preventie van VTE

<i>AMPLIFY-EXT</i>			
<i>eindpunt</i>	<i>Apixaban 2,5 mg (n=840)</i>	<i>placebo (n=826)</i>	<i>HR [95% BI]</i>
% patiënten met ernstige bloeding	0,2	0,5	0,49 (0,09 – 2,64)
% patiënten met klinische relevante niet-ernstige bloeding	3,0	2,3	1,29 (0,72 – 2,33)
% patiënten met ernstige of klinisch relevante niet-ernstige bloeding	3,2	2,7	1,2 (0,69 – 2,10)

VTE: veneuze trombo-embolie (*diepveneuze trombose DVT en/of longembolie PE*). HR [95% BI]: hazard ratio [95% betrouwbaarheidsinterval].

### 3.3.2

#### *Discussie*

Initiële behandeling met apixaban leidde tot statistisch significant minder ernstige bloedingen dan behandeling met warfarine. Dit effect lijkt consistent over alle tevoren gespecificeerde subgroepen.

Wanneer het optreden van bloedingen werd uitgesplitst naar locatie waar de bloeding optrad, was het effect in reductie consistent. Dit is met name van belang voor intracraniële bloedingen en gastro-intestinale (GI) bloedingen. Bij de indicatie atriumfibrilleren was het aantal GI-bloedingen als gevolg van behandeling met NOAC hoger. Bij de indicatie VTE lijkt dit niet het geval. Intracraniële bloedingen namen bij de indicatie atriumfibrilleren wel af. Op basis van de resultaten in tabel 2A kan gezien het numeriek lage aantal bloedingen in de studie, geen statisch onderbouwde uitspraak gedaan worden over afname van intracraniële bloedingen. Echter wanneer wordt gekeken naar gepoolde resultaten van verschillende meta-analyses (zie bijlage 4), lijkt de afname betreft intracraniële bloedingen vergeleken met VKA ook voor de indicatie VTE te gelden.

Langdurigere behandeling met apixaban gedurende 12 maanden, na initiële 6-12 maanden, leidde niet tot een verschil in optreden van bloedingen vergeleken met placebo, wanneer de lage dosering van tweemaal daags 2,5 mg werd gebruikt. Bij de hogere dosering van tweemaal daags 5 mg was er wel verschil ten opzichte van placebo (resultaten niet opgenomen in tabel). Voor de EMA was dit verschil in primaire veiligheidsresultaten tussen de hoge en lage dosering de aanleiding om alleen voor de lage dosering registratie toe te kennen voor de (secundaire) langere termijn preventie.

De aanvullende subgroepanalyse in patiënten met één of meerdere risicofactoren, laat in een zeer kleine groep patiënten een toename in bloedingen zien bij behandeling met 2,5 mg apixaban. EMA geeft aan voor deze hoog-risico groep geen conclusie te kunnen trekken over de verhouding gunstige/ongunstige effecten bij behandeling van apixaban.

### 3.3.3

#### *Conclusie*

Initiële behandeling met apixaban gedurende 6 maanden laat een significant lager percentage ernstige en klinisch relevante niet-ernstige bloedingen zien, dan behandeling met warfarine.

Langdurige behandeling met apixaban in een lagere dosering van tweemaal daags 2,5 mg, na afloop van de initiële behandeling, laat geen verschil in bloedingen zien ten opzichte van placebo.

### 3.4 Ervaring

De ervaring met Apixaban is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met apixaban vergeleken met vitamine K-antagonisten

	<i>apixaban</i>	<i>vitamine K-antagonisten</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)		
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	x	
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		x

#### 3.4.1 Conclusie

De ervaring met apixaban is voldoende. De ervaring met vitamine-K antagonisten is ruim.

### 3.5 Toepasbaarheid

#### *Contra-indicaties*

VKA zijn gecontra-indiceerd bij ernstige nier-, of leverfunctie stoornissen bij een bloeding of bij aandoeningen die als significante risicofactor voor ernstige bloedingen worden beschouwd. VKA zijn tevens gecontra-indiceerd bij patiënten met endocarditis lenta of andere septische condities, patiënten met ernstige hypertensie en bij patiënten waarbij controle op bloedstolling niet mogelijk is.

Apixaban wordt afgeraden bij ernstige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) dient apixaban met voorzichtigheid te worden gebruikt. Bij patiënten met een creatinineklaring < 15 ml/min of bij patiënten die dialyse ondergaan, wordt apixaban niet aangeraden. Apixaban is gecontra-indiceerd bij: patiënten met een leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico; actieve klinisch significante bloedingen; Laesie of aandoening indien beschouwd als een verhoogde risicofactor voor ernstige bloedingen; Gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen,.

#### *Specifieke groepen*

De veiligheid en werkzaamheid van apixaban bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

De werkzaamheid en veiligheid van apixaban in de behandeling van DVT, behandeling van PE en de preventie van herhaalde DVT en PE (VTet) bij patiënten met actieve kanker zijn niet vastgesteld.

Zowel apixaban als VKA worden niet aangeraden tijdens zwangerschap. Apixaban kan niet gecombineerd worden met borstvoeding.

#### *Interacties*

Zowel apixaban als VKA hebben een interactierisico met andere middelen waarvan het gebruik gepaard gaat met een verhoogd bloedingsrisico.

VKA worden voornamelijk gemetaboliseerd door het CYP2C9 enzym en hebben relatief veel bijkomende mogelijke geneesmiddeleninteracties, waaronder die met amiodaron, kinidine en rifampicine.

Bij apixaban wordt co-medicatie niet aanbevolen met sterke remmers van zowel CYP3A4 als P-glycoproteïne (HIV-proteaseremmers en systemische zolantimycotica, zoals itraconazol, ketoconazol, posaconazol en voriconazol; bij fluconazol is voorzichtigheid geboden). Gelijktijdige toediening van sterke inductoren van CYP3A4 (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, sint-janskruid) kan leiden tot lagere plasmaconcentratie van apixaban en valt bij de nieuwe indicatie af te raden. Hetzelfde geldt voor gelijktijdig gebruik van sterke inductoren van P-glycoproteïne.

Bij de *LMWH's* worden in de 1B-tekst geen bijkomende interacties vermeld.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

VKA hebben een smalle therapeutische bandbreedte. Daarnaast zijn er veel factoren welke de INR bij een patiënt kunnen beïnvloeden: 1) veranderingen in voedingspatroon en levensstijl, 2) verandering in algemene gezondheid, 3) verandering in nicotinegebruik, 4) verandering in alcoholconsumptie en 5) gebruik van drogist- en receptgeneesmiddelen die interacties kunnen aangaan zoals antibiotica, antidepressiva en NSAID's; gelijktijdig gebruik van deze middelen met VKA moet worden vermeden of nauwgezet worden gevolgd.

In geval van bloedingen kan vitamine K als antidotum worden toegediend. Echter, dit effect treedt pas na 6 uur in werking. Voor acute bloedingen is vitamine K ontoereikend.

In geval van overdosering van apixaban zorgt de relatief korte halfwaardetijd (12-14 uur) ervoor dat plasmaconcentraties snel dalen na stoppen van behandeling en bij adequate diurese. Indien de inname minder dan 2 uur geleden heeft plaatsgevonden kan toediening van actieve kool worden overwogen. In het geval van ernstige bloedingen kunnen algemeen ondersteunende maatregelen worden toegepast waarbij net zoals bij VKA ook het toedienen van protrombine complex concentraten (hier is echter nog weinig ervaring mee) of fresh frozen plasma en hemodialyse kunnen worden overwogen, zoals ook wordt aanbevolen in de DOAC Leidraad van de orde van Medisch Specialisten. Het ontbreken van een specifiek antidotum voor apixaban leidde in de klinische trial niet tot slechtere uitkomsten van bloedingen.

#### 3.5.1

##### *Conclusie*

Apixaban en VKA zijn ongeveer even breed toepasbaar. VKA hebben als nadeel dat er veel interacties zijn die de INR kunnen beïnvloeden en er voortdurend monitoring nodig is. Een specifiek antidotum voor Factor Xa remmers als apixaban is in ontwikkeling.

### 3.6 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Apixaban is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van apixaban vergeleken met vitamine K-antagonisten

	<i>apixaban</i>	<i>vitamine K-antagonisten</i>
Toedieningswijze	Oraal	oraal
Toedieningsfrequentie	Tweemaal daags	1x daags op geleide van INR

#### 3.6.1 *Discussie*

Voor behandeling met VKA zijn frequente controles van de INR onder supervisie van de trombosedienst nodig en start de behandeling met LMWHs, voor apixaban niet. Monitoring in verband met bloedingsrisico's is echter ook bij apixaban nodig.

#### 3.6.2 *Conclusie*

Het gebruiksgemak van apixaban is groter dan dat van VKA

### 3.7 Eindconclusie therapeutische waarde

De therapeutische waarde van apixaban wordt bepaald door de verhouding gunstige effecten (voorkómen van VTE) en ongunstige effecten (optreden van bloedingen). Apixaban is onderzocht bij hoog risico patiënten met idiopatische VTE, en bij dezelfde patiëntengroep die reeds 6-12 maanden antistollingsbehandeling hadden ontvangen en bij wie klinische equipoise was om antistollingsbehandeling te continueren.

Uit de studies komt naar voren dat bij de eerste patiëntengroep behandeling met apixaban op de primaire uitkomstmaat VTE/ VTE-gerelateerde sterfte gelijkwaardig is aan de huidige behandeling met VKA. Echter op de secundaire uitkomstmaten (de primaire *veiligheids*uitkomstmaat) was apixaban superieur in vermindering in optreden van ernstige bloedingen. De verhouding van gunstige en ongunstige effecten is daarmee in het voordeel van apixaban.

Bij de tweede patiëntengroep voor de lange termijn preventie van recidief VTE heeft behandeling van apixaban op de primaire uitkomstmaat voordeel boven placebo, terwijl in de studie geen significante verschillen zijn in de ongunstige effecten .

Uit de studies komt naar voren dat apixaban een gunstigere verhouding heeft tussen gunstige en ongunstige effecten dan VKA. Gezien de ernst van de ongunstige effecten, heeft apixaban daarom een therapeutische meerwaarde bij de behandeling en preventie van DVT en PE ten opzichte van de huidige behandeling met laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) gedurende 5 dagen gevolgd door VKA.



## 4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 4.1 Oud advies

Bij patiënten met atriumfibrilleren verlaagt apixaban 5 mg tweemaal per dag de kans op CVA/systemische embolie en sterfte (ongeacht de oorzaak) ten opzichte van een vitamine K-antagonist. De kans op ernstige bloedingen en intracranieële bloedingen door apixaban is eveneens verlaagd ten opzichte van een vitamine K-antagonist. Ten opzichte van de vitamine K-antagonisten heeft apixaban het voordeel van een gunstiger interactie en bijwerkingenprofiel 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 de controle van de antistolling is dat dit de therapietrouw in de klinische praktijk kan verminderen, hetgeen kan leiden tot onderbehandeling. Voor apixaban zijn de effecten en bijwerkingen op de lange termijn nog niet vastgesteld. Ook is geen specifiek antidotum beschikbaar.

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 iemand met een ernstige nierfunctiestoornis en gelijktijdig gebruik van plaatjesremmers omdat hierdoor de kans op bloedingen toeneemt.

### 4.2 Nieuw advies (aanvullingen onderstreept)

Bij patiënten met atriumfibrilleren verlaagt apixaban 5 mg tweemaal per dag de kans op CVA/systemische embolie en sterfte (ongeacht de oorzaak) ten opzichte van een vitamine K-antagonist. De kans op ernstige bloedingen en intracranieële bloedingen door apixaban is eveneens verlaagd ten opzichte van een vitamine K-antagonist. Ten opzichte van de vitamine K-antagonisten heeft apixaban het voordeel van een gunstiger interactie en bijwerkingenprofiel 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 de controle van de antistolling is dat dit de therapietrouw in de klinische praktijk kan verminderen, hetgeen kan leiden tot onderbehandeling. Voor apixaban zijn de effecten en bijwerkingen op de lange termijn nog niet vastgesteld. Ook is geen specifiek antidotum beschikbaar.

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 iemand met een ernstige nierfunctiestoornis en gelijktijdig gebruik van plaatjesremmers omdat hierdoor de kans op bloedingen toeneemt.

Bij de initiële behandeling van veneuze trombo-embolie (diepveneuze trombose en/of longembolie) is behandeling met tweemaal per dag 10 mg apixaban gedurende een week, gevolgd door tweemaal daags 5 mg apixaban, vergelijkbaar effectief als laagmoleculaire heparinen en vitamine K-antagonisten. De kans op ernstige bloedingen door apixaban is verlaagd ten opzichte van vitamine-K antagonist. Er is geen verschil in de locatie van het optreden van ernstige bloedingen.

Bij verlengde behandeling van maximaal 12 maanden na initiële behandeling, is behandeling met tweemaal per dag 2,5 mg apixaban effectiever gebleken in het voorkómen van veneuze trombo-embolie dan de huidige aanpak zonder medicamenteuze behandeling. De kans op ernstige of klinisch relevante bloedingen door apixaban was in de vervolgstudie niet significant verschillend ten opzichte van geen behandeling.

## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Patiëntkenmerken</b>	<b>Interventie en vergelijkende behandeling</b>	<b>Relevante uitkomstmaten</b>	<b>Commentaar, risk of bias</b>
Agnelli 2013 <sup>15</sup> (AMPLIFY)	RCT (non-inferioriteit), dubbelblind, dubbeldummy. A2 6 maanden	5395	Volwassenen met idiopatische eerste episode VTE	1:1 Apixaban ( 7 dgn 10mg BID) + apixaban 5mg BID versus enoxaparine (5 dgn) + warfarine (6 mnd)	<i>Primaire uitkomstmaat effectiviteit</i> VTE/ VTE gerelateerde sterfte (samengesteld)  <i>Primaire veiligheid</i> ernstige bloedingen	Risk of bias laag
Agnelli 2013 <sup>16</sup>	RCT (superioriteit), dubbelblind, dubbeldummy. A2 12 maanden	2482	Volwassen met idiopatische VTE, die 6- 12 met antistolling (VKA of apixaban) zijn behandeld en klinische equipoise bestaat om antistolling te continueren	1:1:1 - Placebo - apixaban 2,5 mg BID - apixaban 5 mg BID	<i>Primaire uitkomstmaat effectiviteit</i> VTE/ sterfte ongeacht oorzaak (samengesteld)  <i>Primaire veiligheid</i> Ernstige bloedingen	Bestaat deels uit patiënten afkomstig uit AMPLIFY studie.  Risk of bias laag.

## Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Agnelli 2014 <sup>22</sup>	Abstract in peer reviewed tijdschrift. Post-hoc analyse AMPLIFY op een zeer kleine subgroep, die buiten de geregistreerde indicatie valt (actieve maligniteit, zie SmPC <sup>7</sup> )

### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA / CBG <sup>7</sup>	29/09/2014	Samenvatting van de productkenmerken apixaban
EMA / CBG <sup>14</sup>	29/09/2014	European Public Assessment Report (EPAR) apixaban
NHG <sup>1</sup>	2015	Richtlijn. NHG-standaard Diepe veneuze trombose en longembolie (eerste herziening).
CBO/ NHG/ OMS <sup>2</sup>	2008	Richtlijn. Diagnostiek, Preventie, en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose
American College of Chest Physicians <sup>4</sup>	2012	Richtlijn. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antitrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th

Bijlage 4: Bloedingsrisico's met NOACs versus VKA, in meta-analysen op basis van registratiestudies bij patiënten met acute symptomatische VTE

<b>Bron</b>	<b>Sterfte totaal</b>	<b>Ernstige bloedingen</b>	<b>Niet-ernstige klinisch relevante bloedingen</b>	<b>Fatale bloedingen</b>	<b>Intracraniale bloedingen</b>	<b>Gastro-intestinale bloedingen (ernstige)</b>
	RR (95% BI)	RR (95% BI)	RR (95% BI)	RR (95% BI)	RR (95% BI)	RR (95% BI)
Van Es 2014	0,98 (0,84-1,14)	0,61 (0,45- 0,83)	0,73 (0,58-0,93)	0,36 (0,15-0,84)	0,37 (0,21- 0,68)	0,78 (0,47-1,31)
Kakkos 2014 <sup>a</sup>	0,98(0,84-1,14 )	0,63 (0,51-0,77)	0,74 (0,59-0,93)	0,51 (0,26-1,01)	NG	NG
Gomes-Outes 2014	0,98 (0,84-1,14)	0,62 (0,45-0,85)	0,73 (0,58-0,93)	0,36 (0,15-0,84)	0,34 (0,17-0,69)	NG
Van der Hulle 2014 <sup>b</sup>	0,97 (0,83-1,14)	0,60 (0,41-0,88)	0,76 (0,58-0,99)	0,36 (0,15-0,87)	0,39 (0,16-0,94)	0,68 (0,36-1,30)
Wu 2014 <sup>23</sup> <sup>b,c</sup>	NG	0,59 (0,42-0,87)	NG	0,39 (0,17-0,90)	NG	NG

NOACs: rivaroxaban, dabigatran, apixaban en edoxaban (gepoolde effectschattingen)

VKA: Vitamine K-antagonisten, initiële behandeling in combinatie met laagmoleculairgewichtheparinen volgens studieprotocol

NG: niet gerapporteerd

RR (95% BI): relatief risico (95% betrouwbaarheidsinterval) zonder correctie voor multipel testen

a inclusief extensiestudies

b zonder de RE-COVER II studie met dabigatran

c incidence rate ratio (95% betrouwbaarheidsinterval) voor NOACs versus VKA

- 
- <sup>1</sup> Baaten GGG, Van Bakel HHC, Geersing GJ, et al. NHG-standaard Diepe veneuze trombose en longembolie (eerste herziening). Huisarts Wet 2015;58(1): 26-35.
- <sup>2</sup> CBO/ NHG/ OMS. Richtlijn Diagnostiek, Preventie, en Behandeling van Veneuze Tromboembolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose. CBO, 2008. Geraadpleegd in Maart 2015 via [http://www.cbo.nl/Downloads/492/rl\\_stol\\_09.pdf](http://www.cbo.nl/Downloads/492/rl_stol_09.pdf).
- <sup>3</sup> Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. RIVM rapport 260242001/2010. Risico's door gebrekkige afstemming in de trombosezorg. Bilthoven: RIVM, 2010.
- <sup>4</sup> American College of Chest Physicians. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> Ed, 2012: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.
- <sup>5</sup> Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e419S-e494S
- <sup>6</sup> Inspectie voor de volksgezondheid. Keten trombosezorg niet sluitend. Risico's door gebruik van antistollingsmedicatie versterkt door gebrek aan samenhang in de tromboseketen. Utrecht: IGZ, 2010. Geraadpleegd in June 2013 via [http://www.igz.nl/Images/2010-10%20rapport%20keten%20trombozezorg%20niet%20sluitend\\_tcm294-287778.pdf](http://www.igz.nl/Images/2010-10%20rapport%20keten%20trombozezorg%20niet%20sluitend_tcm294-287778.pdf)
- <sup>7</sup> CHMP/ EMA. SPC Eliquis. Londen: EMA, 2014. Geraadpleegd in april 2015 via <http://www.ema.europa.eu/>.
- <sup>8</sup> College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport dabigatran etexilaat (Pradaxa) bij de indicatie 'preventie van cerebrovasculair accident en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen, met één of meer risicofactoren. Diemen: CVZ, 2012.
- <sup>9</sup> College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport rivaroxaban (Xarelto) voor de preventie van trombose bij electieve knie- en heupoperaties. Diemen: CVZ, 2009.
- <sup>10</sup> . College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport rivaroxaban (Xarelto) bij de indicatie 'Preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren'. Diemen: CVZ, 2012.
- <sup>11</sup> College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport rivaroxaban (Xarelto) bij de indicatie " Diepveneuze trombose (DVT) en preventie van recidief DVT en pulmonale embolie na een acute DVT'. Diemen: CVZ, 2012.
- <sup>12</sup> CHMP/EMA. Clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease. CPMP/EWP/563/98. Londen: EMA, 1999.
- <sup>13</sup> Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost 2005;3:692-4.
- <sup>14</sup> CHMP/EMA. Assessment report. Eliquis. apixaban. Londen: EMA, 2014. geraadpleegd april 2015 via <http://www.ema.europa.eu>.

- 
- <sup>15</sup> Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):799-808.
- <sup>16</sup> Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):699-708.
- <sup>17</sup> Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Efficacy and Safety of the New Oral Anticoagulants Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, and Edoxaban in the Treatment and Secondary prevention of Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Phase III Trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014 Jun17 (ePub, ahead of print).
- <sup>18</sup> Kang N, Sobieraj DM. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. *Thrombosis Research* 2014 (133): 1145–1151.
- <sup>19</sup> van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014 Mar;12(3):320-8.
- <sup>20</sup> Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013 30;347:f5133.
- <sup>21</sup> Sardar P, Chatterjee S, Mukherjee D. Efficacy and safety of new oral anticoagulants for extended treatment of venous thromboembolism: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Drugs*. 2013 Jul;73(11):1171-82
- <sup>22</sup> Agnelli G, Buller HR, Cohen A. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: data from the AMPLIFY trial. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014 (30), S287
- <sup>23</sup> Wu C, Alotaibi GS, Alsaleh K et al. Case fatality of bleeding and recurrent venous thromboembolism during, initial therapy with direct oral anticoagulants: a systematic review. *Thromb Res* 2014;134(3):627-32.