

## 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

0530.2015107627

Datum 8 september 2015  
Betreft GVS-rapport 15/12 edoxaban (Lixiana®) bij atriumfibrilleren  
Kenmerk CIBG-15-0736

**Onze referentie**  
2015107627

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 10 augustus 2015 (CIBG-15-0736) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een marginale toetsing uit te voeren over de vraag of edoxaban (Lixiana®) kan worden opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels via marginale toetsingen afgerond. De overwegingen hierbij voor de indicatie atriumfibrilleren treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd. Separaat wordt u de brief betreffende de indicatie veneuze trombo-embolie (VTE) toegezonden.

Edoxaban behoort tot de klasse van de NOAC's (Nieuwe Orale Anticoagulantia) en is beschikbaar in de vorm van filmomhulde tabletten 15 mg, 30 mg, 60 mg.

Edoxaban is geregistreerd voor de volgende twee indicaties:

- a) Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met één of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd  $\geq$  75 jaar, diabetes mellitus, eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA), en
- b) Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en preventie van herhaalde DVT en PE (veneuze trombo-embolie, VTE) bij volwassenen.

Deze marginale toets betreft de indicatie niet-valvulair atriumfibrilleren (bovengenoemde indicatie 'a'). De brief (Onze referentie 2015109188) die separaat aan u gestuurd wordt betreft de marginale toets van de indicatie diepveneuze trombose.

### Uitkomst beoordeling indicatie atriumfibrilleren (nvAF)

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat edoxaban voor de indicatie niet-valvulair atriumfibrilleren onderling vervangbaar is met dabigatran, rivaroxaban en apixaban die eveneens zijn geregistreerd voor de indicatie nvAF. Deze overige NOAC's zijn reeds opgenomen in het GVS in het cluster 0B01AXBO V.

Advies

Op grond van bovengenoemde overwegingen adviseren wij u edoxaban op te nemen op bijlage 1A in cluster 0B01AXBO V met een standaarddosis van 60 mg.

Wij wijzen erop dat u voor dabigatran, rivaroxaban en apixaban bij de indicatie atriumfibrilleren een prijsarrangement heeft afgesloten. Wij geven u in overweging om voor edoxaban bij de indicatie niet-valvulair atriumfibrilleren eveneens een prijsarrangement af te sluiten.

Daarnaast adviseren wij u voor edoxaban dezelfde bijlage 2 voorwaarden te formuleren, die voor dabigatran, rivaroxaban en apixaban geformuleerd zijn voor de indicatie niet-valvulair atriumfibrilleren:

Bijlage 2 voorwaarden atriumfibrilleren

Uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder:

a) 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.

Hoogachtend,

mw. mr M. van der Veen-Helder  
*Programmamanager Pakket*

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
8 september 2015

**Onze referentie**  
2015107627

GVS-rapport 15/12  
Edoxaban (Lixiana<sup>®</sup>) bij atriumfibrilleren

Datum 8 september 2015  
Status Definitief

## Colofon

Volgnummer	2015091637
Zaaknummer	2014124493
Opdrachtgever	Minister van VWS
Contactpersoon	mw. dr. H. Schelleman +31 (0)20 7978320

Afdeling	Sector Zorg
----------	-------------



## Inhoud

### Colofon—1

#### 1. Inleiding—5

##### 1.1 Edoxaban (Lixiana®)—5

##### 1.2 Voorstel voor opname GVS—5

#### 2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—6

##### 2.1 Beoordeling opname in het GVS—6

##### 2.2 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—6

###### 2.a.1. Gelijksoortig indicatiegebied—6

###### 2.a.2. Gelijke toedieningsweg—6

###### 2.a.3. Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7

###### 2.a.4. Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7

##### 2.3 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—11

##### 2.4 Standaarddosering—11

##### 2.5 Conclusie plaats in het GVS—11

#### 3. Conclusie—13

#### 4. Literatuur—15



## 1. Inleiding

In de brief van 10 augustus 2015 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toets uit te voeren over edoxaban (Lixiana®).

### 1.1 Edoxaban (Lixiana®)

#### *Samenstelling*

Edoxaban; 15, 30 en 60 mg per filmomhulde tablet.

#### *Geregistreerde indicatie*

Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met één of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd  $\geq$  75 jaar, diabetes mellitus, eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA).

#### *Dosering*

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 60 mg edoxaban. Behandeling met edoxaban bij patiënten met nvAF dient over langere termijn te worden voortgezet. Bij patiënten met één of meerdere van de volgende klinische factoren is 30 mg edoxaban eenmaal daags de aanbevolen dosering:

- Matig ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring (CrCL) 15 - 50 ml/min)
- Laag lichaamsgewicht  $\leq$  60 kg
- Gelijktijdig gebruik van de volgende P-glycoproteïne (P-gp)-remmers: ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol.

### 1.2 Voorstel fabrikant voor opname GVS

De fabrikant van edoxaban (Lixiana®) stelt dat edoxaban onderling vervangbaar is met dabigatran, rivaroxaban en apixaban en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster 0B01AXBO V, samen met andere genoemde middelen.



## 2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

De fabrikant heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van edoxaban, een NOAC<sup>i</sup>, in cluster 0B01AXBO V op bijlage 1A van het GVS, waarin opgenomen de overige NOAC's.

De fabrikant vraagt vergoeding aan voor de indicatie: preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met één of meer risicofactoren, zoals congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd  $\geq$  75 jaar, diabetes mellitus, eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA). Deze indicatie sluit aan bij de indicatie zoals verwoord in de vergoedingsvoorwaarde op bijlage 2 voor de overige genoemde NOAC's.

Er wordt voldaan aan het criterium voor marginale toetsing dat minstens drie producten in het cluster moeten zijn opgenomen.

### 2.1 Beoordeling opname in het GVS

Dabigatran, rivaroxaban en apixaban 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 0B01AXBO. Bij deze middelen zijn voorwaarden gesteld aan de vergoeding.

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van edoxaban komen dabigatran, rivaroxaban en apixaban in aanmerking.

### 2.2 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.a.1. Gelijksortig indicatiegebied

Dabigatran, rivaroxaban en apixaban zijn geregistreerd voor: preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knie vervangingsoperatie hebben ondergaan; behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen; en preventie van beroerte of systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) met één of meer risicofactoren.

Verder is rivaroxaban, in combinatie met óf alleen acetylsalicylzuur (ASA) óf ASA plus clopidogrel of ticlopidine, geïndiceerd voor gebruik ter preventie van atherotrombotische complicaties bij volwassen patiënten na een acuut coronair syndroom (ACS) met verhoogde cardiale biomarkers.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksortig indicatiegebied.

#### 2.a.2. Gelijke toedieningsweg

Edoxaban en de drie middelen in het GVS cluster 0B01AXBO V zijn voor oraal gebruik.

Conclusie: Er is sprake van gelijke toedieningsweg.

<sup>i</sup> NOAC = Nieuwe Orale Anticoagulantia

### 2.a.3. Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

De NOAC's zijn bestemd voor gebruik door volwassenen. Er is geen sprake van een toedieningsvorm die bestemd is voor een specifieke leeftijdscategorie.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

### 2.a.4. Klinische relevante verschillen in eigenschappen

#### Vergelijkende behandeling

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van edoxaban ten opzichte van dabigatran, rivaroxaban en apixaban. In 2013 heeft de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) geconcludeerd dat de studiepopulatie in de *ARISTOTLE* studie (apixaban) en *RE-LY* studie (dabigatran) met elkaar overeenkomen (GVS-rapport 13/05). Daarom wordt in dit rapport de effectiviteit van edoxaban maar met één van deze twee middelen vergeleken (namelijk dabigatran). Dus in dit rapport wordt de effectiviteit van edoxaban alleen vergeleken met de effectiviteit van zowel dabigatran als rivaroxaban<sup>ii</sup>.

Uitkomstmaten: De primaire uitkomstmaat voor de gunstige effecten van edoxaban is cerebrovasculair accidents (CVAs)<sup>iii</sup>/systemische embolieën (SEE) en voor ongunstige effecten ernstige bloedingen en intracranieële bloedingen.<sup>1</sup>

#### Studies:

In tabel 1 staan de klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling.

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

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks- opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-up duur	belangrijkste uitkomstmaat
		N	kenmerken			
Giugliano et al, 2013 <sup>2</sup>	gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy, fase III, klinisch onderzoek (A2) <i>ENGAGE AF-TIMI</i> 48 [ITT-analyse]	21.105	niet-valvulair atriumfibrilleren; CHADS <sub>2</sub> score ≥ 2  gemiddelde CHADS <sub>2</sub> score= 2,8±1,0	- edoxaban (60 mg; 1 dd)  - edoxaban (30 mg; 1 dd)  - warfarine (op geleide van INR)	mediaan = 2,8 jaar	- CVA/SEE  - ernstige bloedingen
Connolly et al, 2009 <sup>3</sup>	gerandomiseerd, open label, dubbeldummy, fase III, klinisch onderzoek (B) <i>RE-LY</i> [ITT-analyse]	18.113	niet-valvulair atriumfibrilleren met ≥ 1 risicofactor <sup>a</sup>  gemiddelde CHADS <sub>2</sub> score= 2,1±1,1	- dabigatran (150 mg; 2 dd)  - dabigatran (110 mg; 2 dd)  - warfarine (op geleide van INR)	mediaan = 2,0 jaar	- CVA/SEE  - ernstige bloedingen

<sup>ii</sup> In CFH rapport 12/13 staat dat het College voor Zorgverzekeringen tot de conclusie is gekomen dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen dabigatran en rivaroxaban.

<sup>iii</sup> In de studies is CVA een samengestelde uitkomstmaat van hemorragische, ischemische en niet-gespecificeerde gebeurtenissen. In de meest recent EMA richtlijn (2014) wordt aanbevolen om alleen ischemische en niet-gespecificeerde gebeurtenissen bij elkaar te combineren, om dubbeltelling met de ongunstige effecten (bloedingen) te voorkomen.

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

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks- opzet (level of evidence) [ITT/PP]	N	patiënten		interventie en controle	follow-up duur	belangrijkste uitkomstmaat
			kenmerken				
Patel, 2011 <sup>4</sup>	gerandomiseerd, open label, dubbeldummy, fase III, klinisch onderzoek (A2) ROCKET AF [ITT-analyse]	14.264	niet-valvulair atriumfibrilleren met $\geq 1$ risicofactor <sup>b</sup>		- rivaroxaban (20 mg; 1 dd)  - warfarine (op geleide van INR)	mediaan = 1,9 jaar	- CVA/SEE  - ernstige bloedingen
			gemiddelde CHADS <sub>2</sub> score= 3,5±1,0				

CHADS<sub>2</sub> = voor het bepalen van het risico op een CVA ;CVA = cerebrovasculair accident; INR = "international normalized ratio"; SEE = systemische embolie

<sup>a</sup> Risicofactor = CVA, TIA of systemische embolie in de anamnese, linker ventrikel ejectionfractie < 40%, symptomatisch hartfalen, leeftijd  $\geq 75$  jaar of leeftijd  $\geq 65$  jaar in combinatie met diabetes mellitus, coronair vaatlijden of hypertensie

<sup>b</sup> Risicofactor = linker ventrikel ejectionfractie  $\leq 35\%$ , hartfalen, hypertensie, leeftijd  $\geq 75$  jaar of diabetes mellitus

In een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter (1393 centra in 46 landen) onderzoek (*ENGAGE AF-TIMI 48*) werd de effectiviteit van edoxaban vergeleken met warfarine<sup>iv</sup> bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren met een CHADS<sub>2</sub>-score van 2 of hoger. De uitgangswaarden waren goed verdeeld over de studie-armen. In de *ENGAGE AF-TIMI 48* studie was in de warfarine-groep het gemiddelde percentage van de tijd dat de INR binnen de therapeutische range lag (TRR) 65%. Dit was hoger dan het gemiddelde in de *RE-LY* studie waarin de effectiviteit van dabigatran t.o.v. warfarine werd bepaald (64%) en *ROCKET AF* studie waarin de effectiviteit van rivaroxaban t.o.v. warfarine werd bepaald (55%). Verder verschilde de gemiddelde CHADS<sub>2</sub> score tussen de studies; de score was 2,8 in de *ENGAGE AF-TIMI 48* studie, 2,1 in de *RE-LY* studie en 3,5 *ROCKET AF* studie. Daarnaast is er een verschil in behandelduur. Door deze verschillen is het lastig om de resultaten van de studies met elkaar te vergelijken.

### Gunstige effecten

In de edoxaban-arm was tijdens de behandeling het risico op een CVA of SEE lager dan in de warfarine-arm (HR = 0,79; 97,5% BI: 0,63-0,99). Het verschil in het aantal sterfgevallen was niet statistisch significant (HR = 0,92; 97,5% BI: 0,83-1,01). Vergelijkbare effecten werden gevonden met dabigatran en rivaroxaban, of te wel non-inferioriteit en een mogelijk verlaagd risico op CVA/SEE t.o.v. warfarine (zie tabel 2).

<sup>iv</sup> Warfarine is in Nederland niet de standaardbehandeling maar acenocoumarol en fenprocoumon. Aangezien de dosering van warfarine, acenocoumarol en fenprocoumon wordt bepaald op geleide van de INR heeft het College voor Zorgverzekering (huidige Zorginstituut Nederland), in een beoordeling van dabigatran in 2012, goedgekeurd dat de effectiviteit van dabigatran werd vergeleken met die van warfarine i.p.v. acenocoumarol en fenprocoumon. Daarom is dit ook in dit rapport gedaan. Hierbij moet wel vermeld worden dat in Nederland de TTR in de dagelijkse praktijk hoger (in 2013: 70-80%) ligt dan in de fase 3 studies.

**Tabel 2. Gunstige effecten van edoxaban, dabigatran en rivaroxaban bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren**

	ENGAGE AF-TIMI 48 studie		RE-LY studie		ROCKET AF studie	
	edoxaban 60 mg; 1dd (n = 7035)	warfarine (n = 7063)	dabigatran 150 mg; 2dd (n = 6076)	warfarine (n = 6022)	rivaroxaban 20 mg; 1dd (n = 7081)	warfarine (n = 7090)
<i>primaire uitkomstmaat in de ENGAGE AF-TIMI 48 studie (tijdens behandeling)</i>						
CVA/SEE	182 (1,18%/ jaar)	232 (1,50%/ jaar)	134 (1,11%/ jaar) <sup>b</sup>	199 (1,69%/ jaar) <sup>b</sup>	188 (1,7%/ jaar)	240 (2,2%/ jaar)
HR (95% BI)	0,79 (0,63-0,99) <sup>a</sup>		0,66 (0,53-0,82) <sup>b</sup>		0,79 (0,66-0,96)	
<i>secundaire uitkomstmaat in de ENGAGE AF-TIMI 48 studie</i>						
sterfte (ongeacht de oorzaak)	773 (3,99%/ jaar)	839 (4,35%/ jaar)	438 (3,64%/ jaar)	487 (4,13%/ jaar)	208 (1,9%/ jaar)	250 (2,2%/ jaar)
HR (95% BI)	0,92 (0,83-1,01)		0,88 (0,77-1,00)		0,85 (0,70-1,02)	

BI = betrouwbaarheidsinterval; CVA = cerebrovasculair accident; SEE = systemische embolie

<sup>a</sup> Een 97,5% BI was gebruikt.

<sup>b</sup> Onbekend of deze getallen afkomstig zijn van de periode tijdens de behandeling of tijdens de gehele follow-up periode

**Conclusie:** De gunstige effecten van edoxaban komen overeen met die van dabigatran en rivaroxaban.

### Ongunstige effecten

In de edoxaban-arm was het risico op een ernstige bloeding (HR = 0,80; 95% BI: 0,71-0,91) en intracranieële bloeding lager dan in de warfarin-arm (HR = 0,47; 97,5% BI: 0,34-0,63). Verder was het risico op bloedingen van slijmvliezen (epistaxis, gastro-intestinaal, urogenitaal) en anemia vaker gezien tijdens langdurige behandelingen met edoxaban in vergelijking met warfarine.<sup>5</sup> Vergelijkbare observaties zijn waargenomen in de klinische studies met dabigatran en rivaroxaban.

Vergelijkbare effecten werden gevonden met dabigatran en rivaroxaban, of te wel een mogelijk verlaagd risico op ernstige bloedingen en intracranieële bloedingen en een mogelijk verhoogd risico op (ernstige) gastrointestinale bloedingen t.o.v. warfarine (zie tabel 3).

**Tabel 3. Ongunstige effecten van edoxaban, dabigatran en rivaroxaban bij patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren**

	ENGAGE AF-TIMI 48 studie		RE-LY studie		ROCKET AF studie	
	edoxaban 60 mg; 1dd (n = 7012)	warfarine (n = 7012)	dabigatran 150 mg; 2dd (n = 6076)	warfarine (n = 6022)	rivaroxaban 20 mg; 1dd (n = 7111)	warfarine (n = 7125)
ernstige bloeding <sup>a</sup>	418 (2,75%/ jaar)	524 (3,43%/ jaar)	375 (3,11%/ jaar)	397 (3,36%/ jaar)	395 (3,6%/ jaar)	386 (3,4%/ jaar)
HR (95% BI)	0,80 (0,71-0,91)		0,93 (0,81-1,07)		1,04 (0,90-1,20)	
intracranieële bloeding	61 (0,39%/ jaar)	132 (0,85%/ jaar)	36 (0,30%/ jaar)	87 (0,74%/ jaar)	55 (0,5%/ jaar)	84 (0,7%/ jaar)
HR (95% BI)	0,47 (0,34-0,63)		0,40 (0,27-0,60)		0,67 (0,47-0,93)	
ernstige GI bloedingen	232 (1,51%/ jaar)	190 (1,23%/ jaar)	182 (1,51%/ jaar)	120 (1,02%/ jaar)	geen data	geen data
HR (95% BI)	1,23 (1,02-1,50)		1,50 (1,19-1,89)		onbekend <sup>a</sup>	

BI = betrouwbaarheidsinterval; GI = gastrointestinale

<sup>a</sup> Het risico op niet-ernstige en ernstige GI bloedingen was 3,15% in de rivaroxaban-arm en 2,16% in de warfarine-arm (P<0,001)

*Conclusie:* De ongunstige effecten van edoxaban komen overeen met die van dabigatran en rivaroxaban.

### **Ervaring**

De ervaring met edoxaban is beperkt en die met dabigatran en rivaroxaban is voldoende.

### **Toepasbaarheid**

Contra-indicaties: Edoxaban, dabigatran en rivaroxaban zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met klinisch significante actieve bloeding, patiënten met leverziekte die gepaard gaan met coagulopathie en een klinisch relevant risico op bloedingen, patiënten met letsel of aandoening (zoals ernstige (arteriële) hypertensie) die beschouwd wordt als een significant risico op ernstige bloedingen en bij gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen. Verder zijn edoxaban en rivaroxaban gecontra-indiceerd bij zwangerschap en in de periode dat een vrouw borstvoeding geeft. Zwangere vrouwen dienen niet met dabigatran te worden behandeld, tenzij dit noodzakelijk is. Dabigatran dient niet gelijktijdig gegeven te worden met systemisch ketoconazol, ciclosporine, itraconazol en dronedarone en is gecontra-indiceerd bij patiënten met een kunsthartklep of een ernstig verminderde nierfunctie. Edoxaban en rivaroxaban worden niet aangeraden bij patiënten met kunsthartklep.

Specifieke groepen: Zie voor doseringsverlagingen bij specifieke groepen tabel 4. Edoxaban wordt niet aangeraden bij dialysepatiënten, patiënten met terminal nierziekte of ernstige leverfunctiestoornissen. Verder dient men voorzichtig te zijn bij gelijktijdig toedienen van edoxaban en acetylsalicylzuur bij oudere patiënten en bij patiënten met verhoogde leverenzymen > 2 maal de bovengrens van normaal (ULN). Dabigatran wordt niet aanbevolen bij patiënten met verhoogde leverenzymen > 2 maal ULN en dient onder nauwgezet medisch toezicht te worden toegediend bij patiënten met een lichaamsgewicht < 50 kg. Rivaroxaban wordt niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring < 15 ml/min en dient men voorzichtig te zijn bij patiënten met creatinineklaring < 30-15 ml/min. Verder dient met voorzichtig te zijn met rivaroxaban bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 – 49 ml/min) die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentraties van rivaroxaban verhogen.

Interacties: Alle drie de middelen zijn een substraat voor de effluxtransporter P-glycoproteïne (P-gp). Bekijk de SmPC van de middelen om te checken welke P-gp-remmers of -indicator wel of niet gelijktijdig mogen worden toegediend met edoxaban, dabigatran of rivaroxaban.

Overig: Het effect van edoxaban en rivaroxaban kan geschat worden door een gekalibreerde kwantitatieve anti-factor Xa-bepaling. De gekalibreerde verdunde TT (dTt)-test geeft een schatting van de dabigatran-concentratie in plasma.

*Conclusie:* Op basis van bovenstaande kan geconcludeerd worden dat edoxaban en dabigatran en rivaroxaban even breed toepasbaar zijn.

## Gebruiksgemak

**Tabel 4. Gebruiksgemak van edoxaban, dabigatran en rivaroxaban**

	<i>edoxaban</i>	<i>dabigatran</i>	<i>rivaroxaban</i>
toedieningswijze	oraal	oraal	oraal
aanbevolen toedieningsfrequentie	eenmaal daags 60 mg	tweemaal daags 150 mg	eenmaal daags 20 mg
toedieningsfrequentie bij specifieke groepen	eenmaal daags 30 mg = patiënten met ≥ 1 factor: - matige of ernstige nierfunctiestoornis - lichaamsgewicht ≤ 60 kg - gelijktijdig gebruik van P- gp-remmers: ciclosporine, dronedarone, erytromycine of ketoconazol	tweemaal daags 110 mg = patiënten 80 jaar en ouder of die gelijktijdig verapamil krijgen 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	eenmaal daags 15 mg = patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie

**Conclusie:** Op basis van dezelfde toedieningswijze en toedieningsfrequentie van edoxaban, dabigatran en edoxaban luidt de conclusie dat het gebruiksgemak van de geneesmiddelen hetzelfde is.

**Conclusie:** Op basis van de gunstige en ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en het gebruiksgemak zijn er geen klinisch relevant verschillen in eigenschappen tussen edoxaban en dabigatran, rivaroxaban en apixaban.

### 2.3

#### **Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Edoxaban (Lixiana®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0B01AXBO V, waarin opgenomen: dabigatran, rivaroxaban en apixaban.

### 2.4

#### **Standaarddosering**

Er is geen DDD vastgesteld voor edoxaban. In de SmPC van edoxaban wordt een dosering aanbevolen van 60 mg eenmaal daags. De standaarddosering van edoxaban kan daarmee worden gesteld op 60 mg per dag.

### 2.5

#### **Conclusie plaats in het GVS**

Edoxaban (Lixiana®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0B01AXBO V.



### 3. Conclusie

Edoxaban kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0B01AXBO V met dabigatran, rivaroxaban en apixaban. De standaarddosis voor edoxaban kan vastgesteld worden op 60 mg.

Aan de vergoeding van NOAC's zijn bijlage 2 voorwaarden verbonden. Edoxaban kan worden toegevoegd aan bijlage 2 van de Rzv.





## 4. Literatuur

1. 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.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).
2. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013; 369: 2093-104.
3. 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.
4. 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.
5. European Medicine Agency. SmPC Lixiana®. London, 2015. Beschikbaar via: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).