

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2015109188

Datum 8 september 2015
Betreft GVS rapport 15/13 edoxaban (Lixiana®) bij veneuze trombo-embolie

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

Onze referentie
2015109188

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 veneuze trombo-embolie treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd. Separaat wordt u de brief betreffende de indicatie niet-valvulair atriumfibrilleren 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 veneuze trombo-embolie (VTE; bovengenoemde indicatie 'b'). De brief (Onze referentie 2015107627) die separaat aan u gestuurd wordt betreft de marginale toets van de indicatie niet-valvulair atriumfibrilleren.

Uitkomst beoordeling indicatie veneuze trombo-embolie, VTE

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat edoxaban voor de indicatie veneuze trombo-embolie (VTE) onderling vervangbaar is met dabigatran, rivaroxaban en apixaban die eveneens recent zijn geregistreerd voor de indicatie veneuze trombo-embolie (VTE). Dabigatran, rivaroxaban en apixaban zijn reeds opgenomen in het GVS in het cluster 0B01AXBO V.

Advies

Om deze reden adviseert het Zorginstituut u de nadere voorwaarden van edoxaban met de indicatie VTE uit te breiden en het product voor de indicatie VTE en voor de indicatie atriumfibrilleren op te nemen op bijlage 1A in cluster 0B01AXBO V.

Daarnaast adviseren wij u dezelfde bijlage 2 voorwaarden te formuleren als voor dabigatran, rivaroxaban en apixaban voor de indicatie veneuze trombo-embolie (VTE):

Bijlage 2 voorwaarden veneuze trombo-embolie (VTE)

Uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder:

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,

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

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
8 september 2015

Onze referentie
2015109188

GVS-rapport 15/13
Edoxaban (Lixiana®) bij veneuze trombo-embolie

Datum	8 september 2015
Status	Definitief

Colofon

Referentie	Volgnummer: 2015098212 Zaaknummer: 2014124493
Contactpersoon	Evelien van Bijnen Tel: +31 (0)20 797 84 62
Bedrijfsnaam	Zorginstituut Nederland
Bijlage(n)	
Auteurs	Evelien van Bijnen

Inhoud

Colofon—1

1. Inleiding—3
 - 1.1 Edoxaban (Lixiana®)—3
 - 1.2 Voorstel fabrikant voor opname GVS—3
2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—5
 - 2.1 Beoordeling opname in het GVS—5
 - 2.2 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—5
 - 2.a.1. Gelijksortig indicatiegebied—5
 - 2.a.2. Gelijke toedieningsweg—6
 - 2.a.3. Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—6
 - 2.a.4. Klinische relevante verschillen in eigenschappen—6
 - 2.3 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—13
 - 2.4 Standaarddosering—13
 - 2.5 Conclusie plaats in het GVS—13
3. Conclusie—15
4. Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas—17
5. Literatuur—19

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 mg / 30 mg / 60 mg per filmomhulde tablet.

Geregistreerde indicatie

Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en preventie van herhaalde DVT en PE (veneuze trombo-embolie, VTE) bij volwassenen.

Dosering

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 60 mg edoxaban na aanvankelijk gebruik van parenteraal antistollingsmiddel gedurende ten minste 5 dagen. Edoxaban en initiële parenterale anticoagulantia mogen niet gelijktijdig worden toegediend.

De duur van de therapie voor de behandeling van en preventie van herhaalde VTE dient per individu te worden bepaald na zorgvuldig afwegen van het behandelvoordeel tegen het risico op bloedingen. Kortdurende therapie (ten minste 3 maanden) dient te worden gebaseerd op risicofactoren van tijdelijke aard en langere duur dient te zijn gebaseerd op permanente risicofactoren of idiopathische DVT of PE.

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 apixaban, dabigatran en rivaroxaban en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster 0B01AXBO V, samen met de andere genoemde middelen.

2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

De fabrikant heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van edoxaban, een NOAC (Nieuwe Orale Anticoagulantia), in cluster 0B01AXBO V op bijlage 1A van het GVS, waarin opgenomen de overige NOACs.

De fabrikant vraagt vergoeding aan voor de indicatie: Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en preventie van herhaalde DVT en PE (veneuze trombo-embolie, VTE) bij volwassenen.

Voor deze indicatie zijn voor de overige genoemde NOACs recent bijlage 2 voorwaarden geformuleerd

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

Edoxaban is een oraal, eenmaal daags toe te dienen antistollingsmiddel dat direct factor Xa remt, en welke behoort tot de groep Nieuwe Orale Anticoagulantia (NOACs) [1,2].

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van Edoxaban komen de drie overige NOACs in aanmerking die zijn opgenomen in het GVS: apixaban (Eliquis[®]), dabigatran (Pradaxa[®]) en rivaroxaban (Xarelto[®]). Deze drie middelen zijn recent beoordeeld als onderling vervangbaar bij de behandeling en preventie van VTE en zijn geplaatst op bijlage 1A in cluster 0B01AXBO V. Bij deze middelen zijn voorwaarden gesteld aan de vergoeding.

Keuze voor de behandeling waarmee wordt vergeleken

Richtlijnen

De Nederlandse richtlijnen [3] starten de behandeling met minstens 5 dagen injecties met laagmoleculairgewichtheparine-injecties. Dit wordt vervolgd door een behandeling met een cumarinederivaat (vitamine K antagonist).

De EMA heeft de nieuwe indicatie voor edoxaban afgegeven op basis van data van een direct vergelijkende studie (*Hokusai* studie) waarin edoxaban vergeleken wordt met warfarine. Warfarine is echter niet de standaardbehandeling in Nederland. Aangezien de dosering van warfarine wordt bepaald op geleide van de International Normalized Ratio (INR) heeft het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) (momenteel het Zorginstituut/ZIN), in een beoordeling van dabigatran in 2012, goedgekeurd dat vergeleken wordt met warfarine.

Volstaan kan worden met een marginale toetsing omdat wordt voldaan aan het criterium dat minstens drie producten in het cluster zijn opgenomen. In dit rapport wordt edoxaban vergeleken met deze drie middelen: apixaban, dabigatran en rivaroxaban.

2.2 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.a.1. Gelijksortig indicatiegebied

De drie NOACs welke zijn opgenomen in het GVS cluster 0B01AXBO V (apixaban, dabigatran en rivaroxaban) zijn alle, evenals edoxaban, geïndiceerd voor
1) Preventie van beroerte of 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).

2) Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE), en preventie van herhaalde DVT en PE (veneuze trombo-embolie, VTE) bij volwassenen.

3) Enkel rivaroxaban: Ter preventie van atherotrombotische complicaties na acuut coronair syndroom (waarbij rivaroxaban wordt toegevoegd aan aspirine (acetylsalicylzuur / ASA) of aspirine+clopidogrel/ticlopidine).

Edoxaban is in Europa nog niet geïndiceerd voor de preventie van VTE na een electieve knie- of heupoperatie.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.a.2. Gelijke toedieningsweg

Apixaban, dabigatran en rivaroxaban in het GVS cluster 0BO1AXBO V worden alledrie oraal toegediend. Ook edoxaban kent deze toedieningsweg.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

2.a.3. Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Edoxaban, apixaban, dabigatran en rivaroxaban 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

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 de reeds beschikbare NOACs. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Uitkomstmaten

De uitkomstmaten voor de gunstige effecten zijn in de Hokusai edoxaban studie:

1) Symptomatische herhaalde VTE (=DVT of (al dan niet fataal) PE) gecombineerd met VTE gerelateerde sterfte.

Een overlijdensoorzaak werd onderverdeeld in relatie tot VTE, andere cardiovasculaire ziektes, bloedingen, of andere oorzaken.

2) De primaire uitkomstmaat gecombineerd met overlijden door cardiovasculaire ziektes of overlijden ongeacht de doodsoorzaak.

De uitkomstmaten voor de ongunstige effecten van edoxaban zijn in de Hokusai studie:

1) Klinisch relevante bloedingen (samengesteld uit ernstige bloedingen of klinisch relevante niet-ernstige bloedingen).

Bloedingen werden als ernstig gecategoriseerd wanneer ze voldoen aan ten minste 1 van de volgende criteria (gebaseerd op de International Society of Thrombosis and Haemostasis:

- fatale bloeding
- symptomatische bloeding in een kritisch gebied of orgaan
- bloedingen die leiden tot een verlaging van de hemoglobineconcentratie met 20 g/l of die een bloedtransfusie met 2 of meer eenheden volbloed of rode bloedcellen noodzakelijk maken.

Klinisch relevante niet-ernstige bloedingen zijn deze welke geassocieerd zijn met ten minste 1 van de volgende aspecten:

- een medische interventie
- ongepland contact met arts
- een (tijdelijke) onderbreking van de therapie
- ongemak voor de patiënt
- beperking van de dagelijkse activiteiten.

2a) Ernstige bloedingen (zie definitie hierboven)

2b) Klinisch relevante niet-ernstige bloedingen (zie definitie hierboven).

In een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter onderzoek (*Hokusai*) werd de effectiviteit van edoxaban vergeleken met warfarine bij patiënten met VTE. In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de geïncludeerde literatuur en bijbehorende uitkomstmaten.

Tabel 1: Geïncludeerde studies

Auteur	Studieopzet	Patiënten		Interventie en controle	Follow-up duur	Belangrijkste uitkomstmaat
		N	Kenmerken			
Büller [7] <i>Hokusai studie</i>	Gerandomiseerd dubbelblind non-inferioriteits onderzoek	4240	DVT PE	Edoxaban LMWH/Warfarine*	3-12 maanden	Herhaalde VTE* + gerelateerde sterfte Bloedingen
Agnelli [8] <i>Amplify</i>	Gerandomiseerd dubbelblind dubbeldummy non-inferioriteits onderzoek	5395	DVT PE	Apixaban LMWH/Warfarine*	6 maanden	Herhaalde VTE* + gerelateerde sterfte Bloedingen
Schulman I [9] <i>Recover I</i>	Gerandomiseerd dubbelblind dubbel dummy non-inferioriteits onderzoek	2564	DVT PE	Dabigatran Warfarine (LMWH* voor randomisatie)	6 maanden	Herhaalde VTE* + gerelateerde sterfte Bloedingen
Schulman II [10] <i>Recover II</i>	Gerandomiseerd dubbelblind dubbel dummy non-inferioriteits onderzoek	2589	DVT PE	Dabigatran Warfarine (LMWH* voor randomisatie)	6 maanden	Herhaalde VTE* + gerelateerde sterfte Bloedingen
Bauersachs [11] <i>Einstein DVT</i>	Gerandomiseerd open label non-inferioriteits onderzoek fase III	3448	DVT zonder PE	Rivaroxaban LMWH* + Warfarine of acenocoumarol	3-12 maanden	Herhaalde VTE* Bloedingen
Büller [12] <i>Einstein PE</i>	Gerandomiseerd open label non-inferioriteits onderzoek fase III	4832	PE met of zonder DVT	Rivaroxaban LMWH* + Warfarine of acenocoumarol	3-12 maanden	Herhaalde VTE* Bloedingen

DVT = Diep Veneuze Trombose; PE = Pulmonaire Embolie; LMWH = Laagmoleculairgewichtheparines, VTE = Veneuze Trombo Embolie (=DVT of (al dan niet fataal) PE).

* De standaard controle behandeling bestaat uit initiële behandeling met subcutaan LMWH gedurende 5 dagen en warfarine gedurende 3,6 of 12 maanden. Randomisatie vond plaats voor danwel na de initiële behandeling met laagmoleculairgewichtheparines

In de Hokusai edoxaban studie was in de warfarine-groep het gemiddelde percentage van de tijd dat de INR binnen de therapeutische range lag (TRR) 63,5%.

De TTR waardes in de overige studies lagen iets lager:

Amplify	TTR 61
Recover I + II	TTR 58
Einstein DVT	TTR 58
Einstein PE	TTR 63

De gerapporteerde TTR waardes liggen lager dan de gebruikelijke Nederlandse waardes van 70-80% (afkomstig van de Federatie Nederlandse Trombosediensten). Deze Nederlandse percentages zijn echter gebaseerd op een range van 2,0-3,5, terwijl in deze registratiestudies een therapeutische range van 2,0-3,0 wordt aangehouden. De TTR waardes zijn daarom niet direct vergelijkbaar. Op basis van de FT rapporten van ZIN met betrekking tot dabigatran, apixaban en rivaroxaban voor VTE wordt in dit rapport aangenomen dat ondanks de TTR waarde van 63,5% de uitkomsten geëxtrapoleerd kunnen worden naar de Nederlandse situatie [4-6].

Gunstige effecten

De belangrijkste resultaten ten aanzien van de effectiviteit staan vermeld in tabel 2. De uitkomstmaat herhaald VTE + gerelateerde sterfte was primair in alle studies. In de Hokusai edoxaban studie was de secundaire uitkomstmaat herhaald VTE + totale sterfte. Aangezien deze enkel in de Amplify studie met apixaban werd gerapporteerd wordt in dit rapport een additionele secundaire uitkomstmaat (totale sterfte) gepresenteerd. Met betrekking tot de primaire uitkomstmaat is het risico op herhaald VTE in de edoxaban groep non-inferieur ten opzichte van de warfarine groep (130 versus 146 gevallen, $p < 0.001$ voor non-inferioriteit). Totale sterfte was vergelijkbaar tussen edoxaban (3,2%) en warfarine (3,1%), er is hier echter geen hazard ratio bekend. Vergelijkbare resultaten betreffende totale sterfte werden gevonden in de studies aangaande dabigatran, rivaroxaban en apixaban (zie tabel 2).

Met inachtneming van de verschillen in onderzoeksopzet en studiepopulaties, kunnen we concluderen dat er geen sprake is van een klinisch relevant verschil in gunstige effecten tussen edoxaban, apixaban, dabigatran en rivaroxaban.

Tabel 2: Gunstige effecten

	Hokusai		Amplify		Einstein DVT / acute study		Einstein PE		Recover I		Recover II	
	Edoxaban	Warfarine*	Apixaban	Warfarine*	Rivaroxaban	Warfarine of acenocoumarol*	Rivaroxaban	Warfarine of acenocoumarol*	Dabigatran	Warfarine*	Dabigatran	Warfarine*
Primaire uitkomstmaat in de Hokusai studie												
Herhaald VTE + gerelateerde sterfte	130 (3,2%)	146 (3,5%)	59 (2,3%)	71 (2,7%)	36 (2.1)	51 (3.0)	50 (2,1%)	44 (1,8%)	30 (2,4%)	27 (2,1%)	30 (2,3%)	28 (2,2%)
Hazard ratio (betrouwbaarheidsinterval)	0,89 (0,70-1,13)		0,84(0,60-1,18)		0,68 (0,44-1,04)		1,12 (0,75-1,68)		1,10(0,65-1,84)		1,08(0,64-1,80)	
Secundaire uitkomstmaat in de Hokusai studie												
Herhaald VTE* + totale sterfte	228 (5.5%)	228 (5.5%)	84 (3.2%)	104 (3.9%)	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
Hazard ratio (betrouwbaarheidsinterval)	1.00(-0.83-1.20)		0.82 (0.61-1.08)									
Secundaire uitkomstmaat												
Totale sterfte	132 (3,2%)	126 (3,1%)	41 (1,5%)	52 (1,9%)	38 (2,2%)	49 (2,9%)	58 (2,4%)	50 (2,1%)	21 (1,6%)	21 (1,7%)	25 (2,0%)	25 (1,9%)
Hazard ratio (betrouwbaarheidsinterval)	nb		0,79(0,53-1,19)		0,67 (0,44-1,02)		1,13 (0,77-1,65)		0,98(0,53-1,79)		0,98 (0,56-1,71)	

DVT = Diepe Veneuze Trombose; PE = Pulmonaire Embolie; VTE = Veneuze Trombo Embolie (=DVT of (al dan niet) fataal PE).

* De standaard controle behandeling bestaat uit initiële behandeling met subcutaan LMWH gedurende 5 dagen en warfarine(of acenocoumarol) gedurende 3,6 of 12 maanden. Randomisatie vond plaats voor danwel na de initiële behandeling met laagmoleculairgewichtheparines

Tabel 3: Ongunstige effecten

	Hokusai		Amplify		Einstein DVT		Einstein PE		Recover I		Recover II	
	Edoxaban	Warfarine *	Apixaban	Warfarine*	Rivaroxaban	Warfarine of acenocoumarol*	Rivaroxaban	Warfarine of acenocoumarol*	Dabigatran	Warfarine*	Dabigatran	Warfarine*
Veiligheids uitkomstmaten												
Ernstige én niet ernstige klinisch relevante bloedingen	349 (8,5%)	423 (10,3%)	115 (4,3%)	261 (9,7%)	139 (8,1%)	138 (8,1%)	249 (10,3%)	274 (11,4%)	71 (5,6%)	111 (8,8%)	64 (5,0%)	102 (7,9%)
Hazard ratio (betrouwbaarheidsinterval)	0,81 (0,71-0,94)		0,44 (0,36-0,55)		0,97 (0,76-1,22)		0,90 (0,76-1,07)		0,63 (0,47-0,84)		0,62 (0,45-0,84)	
Ernstige bloedingen	56 (1,4%)	66 (1,6%)	15 (0,6%)	49 (1,8%)	14 (0,8%)	20 (1,2%)	26 (1,1%)	52 (2,2%)	20 (1,6%)	24 (1,9%)	15 (1,2%)	22 (1,7%)
Hazard ratio (betrouwbaarheidsinterval)	0,84 (0,59-1,21)		0,31 (0,17-0,55)		0,65 (0,33-1,30)		0,49 (0,31-0,79)		0,82 (0,45-1,48)		0,69 (0,36-1,32)	
Niet ernstige klinisch relevante bloedingen	298 (7,2%)	368 (8,9%)	103 (3,8%)	215 (8,0%)	126 (7,3)	119 (7,0)	228 (9,5%)	235 (9,8%)	Niet bekend		Niet bekend	
Hazard ratio (betrouwbaarheidsinterval)	0,80 (0,68-0,93)		0,48 (0,38-0,60)		Niet bekend		Niet bekend					

DVT = Diepe Veneuze Trombose; PE = Pulmonaire Embolie ; VTE = Veneuze Trombo Embolie (=DVT of (al dan niet fataal) PE).

De standaard controle behandeling bestaat uit initiële behandeling met subcutaan LMWH gedurende 5 dagen en warfarine (of acenocoumarol) gedurende 3,6 of 12 maanden.

Randomisatie vond plaats voor danwel na de initiële behandeling met laagmoleculairgewichtheparines

Ongunstige effecten

Tabel 3 geeft een vergelijkend overzicht van de belangrijkste ongunstige effecten van de NOAC's. De definities van bloedingen zijn gelijk in alle studies. In de edoxaban arm was er significant minder sprake van ernstige én niet ernstige klinisch relevante bloedingen ten opzichte van warfarine ($p=0.004$ voor superioriteit). Het risico op bloedingen in het algemeen verminderde significant voor alle middelen ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

Met inachtneming van de verschillen in onderzoeksopzet en studiepopulaties, komen de ongunstige effecten van edoxaban overeen met die van apixaban, dabigatran en rivaroxaban.

Toepasbaarheid

Contra-indicaties

Edoxaban, dabigatran, apixaban 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
- bij gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen.
- kunsthartklep (edoxaban, rivaroxaban en dabigatran).

Verder zijn edoxaban en rivaroxaban gecontra-indiceerd bij zwangerschap en in de periode dat een vrouw borstvoeding geeft. Zwangere vrouwen dienen niet met apixaban of dabigatran te worden behandeld, tenzij dit noodzakelijk is.

Specifieke groepen

Zie voor doseringsverlagingen bij specifieke groepen tabel 4. Edoxaban wordt niet aangeraden bij dialysepatiënten, patiënten met ernstige nierziekte (evenals dabigatran) of ernstige leverfunctiestoornissen. Op basis van een creatineklaring wordt de dagelijkse dosis bepaald.

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 en apixaban worden niet aanbevolen bij patiënten met creatinineklaring < 15 ml/min en dient men voorzichtig te zijn bij patiënten met creatinineklaring < 30-15 ml/min.

Het gebruik van apixaban, dabigatran of rivaroxaban wordt niet aangeraden bij patiënten die tegelijk systemisch worden behandeld met sterke remmers van zowel CYP3A4 als P-gp (bv. ketoconazol, ritonavir), omdat deze combinatie de plasmaconcentraties van het middel kunnen verhogen (zie voor meer informatie het SMPC rapport van de betreffende middelen). Dabigatran dient niet gelijktijdig gegeven te worden met systemisch ketoconazol, ciclosporine, itraconazol en dronedarone en is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie.

Interacties:

Alle NOAC's hebben een interactierisico met andere middelen waarvan het gebruik gepaard gaat met een verhoogde bloedingsneiging (o.a. NSAIDs, acetylsalicylzuur, clopidogrel-analoga).

Overig:

Voor geen van de NOAC's is een specifiek antidotum beschikbaar. Evenals bij de andere NOAC's vindt momenteel klinisch onderzoek plaats naar een specifiek antidotum voor edoxaban.

Conclusie toepasbaarheid:

Op basis van bovenstaande kan geconcludeerd worden dat edoxaban, rivaroxaban, dabigatran en apixaban even breed toepasbaar zijn.

Gebruiksgemak

Edoxaban en rivaroxaban zijn eenmaal daags oraal toepasbaar. Apixaban en dabigatran zijn tweemaal daags oraal toepasbaar.

Gebruiksgemak

Tabel 4. Gebruiksgemak van edoxaban, dabigatran en apixaban

	<i>edoxaban</i>	<i>dabigatran</i>	<i>apixaban</i>	<i>rivaroxaban</i>
toedieningswijze	oraal	oraal	oraal	oraal
aanbevolen toedieningsfrequentie	eenmaal daags 60 mg	tweemaal daags 150 mg	Behandeling van DVT of PE: 10 mg tweemaal daags gedurende de eerste 7 dagen gevolgd door 5 mg tweemaal daags Preventie van herhaalde DVT en/of PE na afronden van 6 maanden behandeling van DVT of PE 2,5 mg tweemaal daags	Initiële behandeling van acute DVT of PE: tweemaal daags 15 mg gedurende de eerste drie weken. Voortgezette behandeling en de preventie van recidief DVT en PE: door eenmaal daags 20 mg.
toedieningsfrequentie bij specifieke groepen	eenmaal daags 30 mg = patiënten met ≥ 1 factor: - matige of ernstige nierfunctiestoornis (patiënten met CrCL 15 - 50 ml/min) - 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	Patiënten met serumcreatinine ≥ 1.5 mg/dl (133 micromol/l, in combinatie met een leeftijd ≥ 80 jaar of een lichaamsgewicht ≤ 60 kg, dienen ook de lagere dosis apixaban 2,5 mg tweemaal daags te krijgen.	Bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornissen is de aanbevolen dosering eenmaal daags 15 mg.

Conclusie: Op basis van de toedieningswijze en toedieningsfrequentie van edoxaban, rivaroxaban, dabigatran en apixaban luidt de conclusie dat het gebruiksgemak van de geneesmiddelen grotendeels overeenkomt.

2.3 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Edoxaban (Lixiana®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0BO1AXBO V, waarin opgenomen: apixaban, dabigatran en rivaroxaban.

2.4 Standaarddosering

Er is nog 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 het cluster 0BO1AXBO V.

3. Conclusie

Edoxaban kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0BO1AXBO V met dabigatran, rivaroxaban en apixaban. De standaarddosering voor edoxaban kan vastgesteld worden op 60 mg.

Zoals beschreven in sectie 2.1 zijn aan de vergoeding van NOACs bijlage 2 voorwaarden verbonden. Edoxaban kan worden toegevoegd aan bijlage 2 van de Rzv.

4. Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

Het advies voor het Farmacotherapeutisch Kompas zal overeenkomstig met de andere NOACs voor deze indicatie nog vastgesteld worden.

Voorlopig advies:

Bij de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) en preventie van recidief DVT en pulmonale embolie (PE) na een acute DVT is de effectiviteit (preventie van recidief DVT, niet-fatale PE en fatale PE) van edoxaban, (evenals rivaroxaban, dabigatran en apixaban) gelijk aan die van een vitamine K-antagonist terwijl ernstige bloedingen minder vaak voorkomen met deze middelen dan VKA. Ten opzichte van de vitamine K-antagonisten heeft edoxaban, net als rivaroxaban, dabigatran en apixaban het voordeel van een gunstiger interactieprofiel. Daarbij is het niet nodig op antistolling te controleren ten behoeve van het vaststellen van de te gebruiken dosering. Een mogelijk nadeel van het wegvallen van deze antistollingscontrole is dat de monitoring op over- en onderbehandeling en de bewaking op therapietrouw hierdoor in gevaar kunnen komen. Een nadeel van edoxaban, rivaroxaban, dabigatran, en apixaban is dat er nog geen specifiek antidotum bestaat.

5. Literatuur

1. European Medicine Agency. Summary of Product Characteristics Edoxaban. London, 2015. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu.
2. European Medicine Agency. European Public Assessment Report Edoxaban. London, 2015. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu.
3. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG standaard Diepe Veneuze Trombose en longembolie (eerste herziening), M86. 2015.
<https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-diepe-veneuze-trombose-en-longembolie>.
4. Zorginstituut. Farmacotherapeutisch rapport rivaroxaban (Xarelto®) bij de behandeling van diepveneuze trombose DVT en longembolie (PE) bij volwassenen. 6 juli 2015.
5. Zorginstituut. Farmacotherapeutisch rapport dabigatran (Pradaxa®) bij de behandeling van diepveneuze trombose DVT en longembolie (PE) bij volwassenen, 29 mei 2015
6. Zorginstituut. Farmacotherapeutisch rapport apixaban (Eliquis®) bij de behandeling van diepveneuze trombose DVT en longembolie (PE) bij volwassenen, 3 juli 2015
7. Büller HR, Décousus H, Grosso MA et al; Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Oct 10;369(15):1406-15. doi:10.1056/NEJMoa1306638. Epub 2013 Aug 31. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014 Jan 23;370(4):390
8. 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.
9. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009 Dec 10;361(24):2342-52.
10. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014 Feb 18;129(7):764-72.
11. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2499-510.
12. Büller HR, Prins MH, Lensin AW et al; EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5;366(14):1287-97.