

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn  
en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ Den Haag

Uw brief van  
12 augustus 2011

Uw kenmerk  
CIBG-BV-Farma-3081196

Datum  
17 oktober 2011

Ons kenmerk  
ZA/2011103121

Behandeld door  
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 23

Onderwerp  
CFH-rapport 11/42 apixaban (Eliquis®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 12 augustus 2011 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel apixaban (Eliquis®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 11/42 dat als bijlage is toegevoegd.

Apixaban is een orale, reversibele, directe en selectieve remmer van stollingsfactor Xa. Het is geregistreerd voor de preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knievervangingsoperatie hebben ondergaan. Apixaban is beschikbaar als filmomhulde tabletten 2,5 mg.

Bij de preventie van VTE bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knievervangingsoperatie hebben ondergaan heeft apixaban een gelijke therapeutische waarde als rivaroxaban.

Apixaban is onderling vervangbaar met rivaroxaban, dat momenteel is geplaatst op bijlage 1B. Apixaban kan op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster samen met rivaroxaban. De standaarddosering van apixaban kan op 5 mg worden gesteld en van rivaroxaban op 10 mg.

Rivaroxaban is in het GVS opgenomen op bijlage 2. De voorwaarde voor vergoeding luidt: uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder die op dit geneesmiddel is aangewezen voor de preventie van veneuze trombo-embolie na een electieve knie- of heupvervangende operatie.

Wij adviseren u apixaban eveneens op bijlage 2 te plaatsen met dezelfde voorwaarde als voor rivaroxaban.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
Wvd. Voorzitter Raad van Bestuur

**Rapport**

## **CFH-rapport 11/42 apixaban (Eliquis®)**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 26 september 2011

***Uitgave***

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

***Volgnummer***

2011091421-v3

***Afdeling***

Zorg Advies

***Auteur***

dr. M. van der Graaff

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 88 92

***Bestellingen***

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

## **Inhoud:**

### *Pagina*

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	apixaban (Eliquis®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.5.	Standaarddosering
4	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
4	2.a.7.	Literatuur

### ***Bijlagen***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d.12 augustus 2011
2. Farmacotherapeutisch rapport apixaban

## 1. Inleiding

In de brief van 12 augustus 2011 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toets uit te voeren over het geneesmiddel Eliquis®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### *2.a. apixaban (Eliquis®)*

#### *Samenstelling*

Apixaban 2,5 mg per filmomhulde tablet.

#### *Geregistreerde indicatie*

Preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knie vervangingsoperatie hebben ondergaan.

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

De fabrikant claimt dat apixaban, op basis van een indirecte vergelijking met enoxaparine, een therapeutische waarde heeft die gelijk is aan die van rivaroxaban. Zij stelt voor om apixaban op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv) te plaatsen in een nieuw te vormen cluster samen met rivaroxaban.

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

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Volgens de landelijke richtlijn worden voor de preventie van trombo-embolie na een electieve heup- of knie vervangende operatie vitamine K-antagonisten (cumarinederivaten), laagmoleculair-gewichtheparines (LMWH's) en fondaparinux toegepast. De LMWH's zijn op bijlage 1A ondergebracht in cluster OB01ABAP en de cumarinederivaten in cluster OB01AAAO, terwijl fondaparinux is geplaatst op bijlage 1B. Daarnaast zijn er twee orale antitrombotica met een gelijksoortige toepassing in het GVS opgenomen: zowel dabigatran als rivaroxaban zijn beide opgenomen op bijlage 1B en 2 van de Rzv. Dit houdt in dat aan de vergoeding van deze middelen nadere voorwaarden van toepassing zijn.

In dit rapport zal worden beoordeeld of apixaban onderling vervangbaar is met één van deze geneesmiddel(groep)en. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport over apixaban/Eliquis® dat als bijlage hierbij is gevoegd.

**Gelijksoortig  
indicatiegebied**

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

Apixaban is geregistreerd voor de preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knievervangingsoperatie hebben ondergaan.

Rivaroxaban is geregistreerd voor de preventie van veneuze trombo-embolie bij volwassen patiënten die electief een heup- of knievervangende operatie ondergaan.

Dabigatran is geregistreerd voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij volwassenen na een electieve totale heup- of knievervangende operatie. Recentelijk is dabigatran (uitsluitend de 110 mg en 150 mg capsules) ook geregistreerd voor de preventie van cerebrovasculair accident en systemische embolie bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren.

Fondaparinux is geregistreerd voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij belangrijke orthopedische chirurgie aan de onderste ledematen zoals een ingreep voor een heupfractuur, heupprothese of ingrijpende knieoperatie. Andere geregistreerde indicaties zijn preventie van trombo-embolie na abdominale chirurgie met een verhoogd risico en preventie van trombo-embolie bij geïmmobiliseerde hoogrisico patiënten met een acute ziekte zoals hartfalen en/of acute ademhalingsstoornissen en/of acute infectieuze of inflammatoire ziekten.

De LMWH's voeren (als groep) diverse indicaties: (primaire) preventie van trombose na chirurgische ingrepen, preventie van trombose bij bedlegerige patiënten met een acute aandoening, preventie van trombo-embolie en secundaire preventie ervan bij kankerpatiënten met een vaste tumor, preventie van trombose bij instabiele coronaire aandoeningen, preventie van trombotische complicaties in het extracorporele systeem tijdens hemodialyse of hemofiltratie, behandeling van (symptomatische) diep veneuze trombose.

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

Conclusie: het indicatiegebied van apixaban is gelijksoortig aan dat van rivaroxaban. Ten opzichte van andere geneesmiddel(groep)en is deze beperkter.

**Gelijke  
toedieningsweg**

Apixaban, cumarinederivaten, dabigatran en rivaroxaban zijn voor oraal gebruik. De LMWH's en fondaparinux worden subcutaan toegediend.

Conclusie: ten opzichte van cumarinederivaten, dabigatran en rivaroxaban is er sprake van een gelijke toedieningsweg; ten opzichte van de LMWH's en fondaparinux is er geen sprake van een gelijke toedieningsweg.

**Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie**

Alle geneesmiddel(groepen) zijn bestemd voor gebruik door volwassenen.

Conclusie: alle geneesmiddel(groepen) zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

**Klinische relevante verschillen in eigenschappen**

De overwegingen bij dit punt zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport van apixaban en de genoemde orale stollingsmiddelen.

Apixaban is in direct vergelijkend onderzoeken vergeleken met enoxaparine. Ook rivaroxaban en dabigatran zijn beide in direct vergelijkende onderzoeken met enoxaparine vergeleken.

Gunstige effecten. In twee direct vergelijkend onderzoeken was apixaban effectiever dan de LMWH enoxaparine in de preventie van veneuze trombo-embolie na een electieve totale heup- of knie vervanging. Indirect is apixaban daarmee ook effectiever dan cumarinederivaten, fondaparinux en dabigatran. Apixaban en rivaroxaban zijn beide effectiever dan enoxaparine. Daar de onderzochte populaties uit de klinische studies niet significant van elkaar verschillen, kan op basis van een indirecte vergelijking worden gesteld dat de effectiviteit van apixaban versus rivaroxaban als vergelijkbaar kan worden beschouwd.

Ongunstige effecten. Tussen apixaban en enoxaparine is er geen significant verschil in het optreden van grote en klinisch belangrijke kleine bloedingen. Via indirecte vergelijkingen kan worden aangenomen dat er geen verschil is in het optreden van klinisch relevante bloedingen tussen apixaban, cumarinederivaten, LMWH's, fondaparinux, dabigatran en rivaroxaban.

Conclusie: er zijn klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen enerzijds apixaban en anderzijds dabigatran, LMWH's, cumarinederivaten en fondaparinux. Tussen apixaban en rivaroxaban zijn geen klinisch relevante verschillen.

*2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Apixaban en rivaroxaban kunnen als onderling vervangbaar worden beschouwd.

#### *2.a.5. Standaarddos*

Voor apixaban is er nog geen DDD vastgesteld. De fabrikant stelt een standaarddos voor van 5 mg per dag. Dit komt overeen met de geregistreerde dosering van Eliquis® (2 maal daags 2½ mg), een dosering die eveneens in de klinische onderzoeken is gebruikt.

De DDD van rivaroxaban is door de WHO vastgesteld op 10 mg en valt binnen de doseringsrange.

Conclusie: de standaarddos van apixaban kan op 5 mg worden gesteld.

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

Apixaban kan op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster samen met rivaroxaban. De standaarddos van apixaban kan op 5 mg worden gesteld en van rivaroxaban op 10 mg.

#### *2.a.7. Literatuur*

- College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport dabigatran (Pradaxa®). Bijlage bij CFH-rapport 08/16. Diemen, 2008.
- College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport rivaroxaban (Xarelto®). Bijlage bij CFH-rapport 09/03. Diemen, 2009.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp



Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff



## **Farmacotherapeutisch rapport apixaban (Eliquis®) bij de indicatie 'preventie van veneuze trombo-embolie bij volwassenen na een electieve heup- of knieervangende operatie'.**

**Geneesmiddel.** Apixaban filmomhulde tabletten 2,5 mg

**Geregistreerde indicatie.** "Preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knieervangingsoperatie hebben ondergaan."

**Dosering.** 2,5 mg tweemaal per dag oraal. De eerste dosis dient 12 tot 24 uur na de operatie te worden ingenomen. Titratie op geleide van de INR is niet nodig. Behandelduur bij heupvervangende operatie: 32-38 dagen en bij knieervangende operatie: 10-14 dagen.

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

### **Samenvatting therapeutische waarde**

**Gunstige effecten.** In twee direct vergelijkend onderzoeken was apixaban effectiever dan de laagmoleculaire heparine (LMWH) enoxaparine in de preventie van veneuze trombo-embolie na een electieve totale heup- of knieervangende operatie. Indirect is apixaban daarmee ook effectiever dan cumarinederivaten en fondaparinux. Apixaban en rivaroxaban zijn beide effectiever dan enoxaparine. Daar de onderzochte populaties uit de klinische studies niet significant van elkaar verschillen, kan op basis van een indirecte vergelijking worden gesteld dat de gunstige effecten van apixaban versus rivaroxaban als vergelijkbaar kunnen worden beschouwd.

**Ongunstige effecten.** Tussen apixaban en enoxaparine is er geen significant verschil in het optreden van grote en klinisch belangrijke, kleine bloedingen. Via indirecte vergelijking kan worden aangenomen dat er geen verschil is in het optreden van klinisch relevante bloedingen tussen apixaban, cumarinederivaten, LMWH's, fondaparinux en rivaroxaban.

**Ervaring.** De ervaring met apixaban is beperkt, met rivaroxaban voldoende en met enoxaparine ruim.

**Toepasbaarheid.** Er zijn geringe verschillen in toepasbaarheid. Een dosisaanpassing vanwege matige nierinsufficiëntie of hoge leeftijd is niet nodig bij apixaban, rivaroxaban, cumarinederivaten en LMWH's en wel bij fondaparinux. Interacties doen zich minder vaak voor met LMWH's en fondaparinux dan met apixaban, rivaroxaban en cumarinederivaten.

**Gebruiksgemak.** Het gebruiksgemak van apixaban is groter dan die van enoxaparine en kan als vergelijkbaar worden beschouwd ten opzichte van rivaroxaban.

**Eindconclusie.** Bij de preventie van veneuze trombo-embolie bij volwassenen die een electieve heup- of knieervangende operatie hebben ondergaan heeft apixaban een therapeutische meerwaarde ten opzichte van cumarinederivaten, LMWH's en fondaparinux. Ten opzichte van rivaroxaban heeft apixaban een gelijke waarde.

# **1. Aandoening**

## **Ontstaanswijze**

Patiënten die een totale heup- of knie vervanging ondergaan, hebben zonder behandeling een risico van 50-85% op het krijgen van veneuze trombo-embolie (VTE).<sup>1</sup>

Het ziektebeeld van VTE bestaat uit diepveneuze trombose (DVT) en longembolie. Bij het ontstaan van DVT spelen drie factoren een rol: stasis in de bloedstroom, verandering van de bloedsamenstelling en beschadiging van de vaatwand.<sup>2</sup> Diepveneuze trombose is de vorming van een stolsel in een diepliggende ader in bijvoorbeeld een been. Wanneer dit stolsel los raakt en een longslagader blokkeert, is er sprake van longembolie.

De meeste stolsels geven echter geen symptomen en verdwijnen spontaan. In sommige gevallen, als belangrijke bloedvaten worden geblokkeerd, kan dit echter fataal zijn. Het risico op een longembolie is afhankelijk van de lokalisatie van de trombus. Indien de trombose beperkt blijft tot de venen in de kuit, is het risico laag.

Algemene **risicofactoren** voor het ontstaan van VTE zijn operatie, trauma, immobilisatie, zwangerschap en kraambed, orale anticonceptie en hormonale suppletiebehandeling, adipositas, varicosis en eerdere VTE. Erfelijke risicofactoren kunnen een rol spelen. Daarnaast zijn uiteenlopende aandoeningen geassocieerd met een verhoogd risico op VTE, zoals acute interne ziekten, hartfalen, respiratoire insufficiëntie, inflammatoire darmaandoeningen, myeloproliferatieve aandoeningen, paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie en het nefrotisch syndroom. Toenemende leeftijd is een onafhankelijke risicofactor.<sup>1</sup>

## **Symptomen**

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 de klassieke klachten van een warm gezwollen been, dat lokaal drukpijnlijk is.<sup>1</sup>

## **Prevalentie/incidentie.**

De frequentie van totale heup- en knie vervangende operatie neemt toe met de vergrijzing. In 2005 hebben 20.715 mensen in Nederland een totale heupprothese gekregen en 14.565 een totale knieprothese. Naar schatting kunnen deze aantallen in 2030 oplopen tot 51.680 voor de heupoperatie en 57.893 voor de knieoperatie.<sup>3</sup>

De incidentie van longembolieën in Nederland is onbekend. Op basis van een enquête onder Nederlandse longartsen en internisten wordt gesteld dat bij 2,6 patiënten per 1000 inwoners per jaar in Nederland wordt gedacht aan longembolie.<sup>4</sup> Van de patiënten die werden onderzocht in verband met deze verdenking, bleek circa 30% daadwerkelijk een longembolie te hebben.<sup>5</sup>

## **Ernst**

De ernst van veneuze trombo-embolie wordt vooral bepaald door de kans van 0,2-5% op sterfte door longembolie<sup>1</sup> en door de kans van 25-50% op het krijgen van chronische klachten van oedeem, teleangiëctasieën, varices en veneuze ulcera aan de benen ('posttrombotisch syndroom').

## **Behandeling**

Het is niet mogelijk patiënten te herkennen die een extra verhoogd risico hebben op veneuze trombo-embolie na een totale heup- of knie vervanging. Daarom krijgen alle patiënten na zo'n operatie medicamenteuze tromboseprofylaxe gedurende 4-5 weken na een heup- en 2 weken na een knie vervanging.

De landelijke CBO-richtlijn "Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose"<sup>1</sup> geeft de volgende aanbeveling.

Voor de tromboseprofylaxe voor een electieve heup- of knie vervangende operatie worden 3 soorten middelen aanbevolen, zónder een nadere voorkeur. Deze standaardbehandeling kan bestaan uit:

- fondaparinux,
- een laagmoleculaire heparine (LMWH's: dalteparine, enoxaparine, nadroparine en tinzaparine) of
- een vitamine K-antagonist (cumarinederivaten: acenocoumarol, fenprocoumon).

De nieuwere antitrombotische geneesmiddelen zoals apixaban, dabigatran en rivaroxaban zijn (nog) niet in de richtlijn verwerkt. Met betrekking tot de therapeutische waarde en plaatsbepaling van deze middelen heeft de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) in 2008 een rapport uitgebracht over dabigatran (Pradaxa®; CFH 08/16)<sup>6</sup> en in 2009 over rivaroxaban (Xarelto®; CFH 09/03)<sup>7</sup>.

Naar het oordeel van de CFH is dabigatran therapeutisch gelijkwaardig aan de LMWH's, terwijl er onvoldoende gegevens zijn om een therapeutische meerwaarde van dabigatran ten opzichte van de vitamine K-antagonisten of fondaparinux vast te kunnen stellen. Rivaroxaban, evenals apixaban een factor Xa remmer, heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van cumarinederivaten, LMWH's en fondaparinux.

Na de beoordelingen van dabigatran en rivaroxaban zijn er geen nieuwe relevante onderzoeken bij deze indicatie gepubliceerd die aanleiding kunnen geven tot een wijziging van de therapeutische waardebeoordeling door de CFH. Het oordeel van de CFH over deze middelen kan daarom gehandhaafd worden (status september 2011).

## **2. Beoordelingsmethode**

### **2a Keuze vergelijkende behandeling**

Apixaban dient te worden vergeleken met de 3 soorten geneesmiddelen, die eerste keus zijn volgens de CBO richtlijn bij de preventie van trombo-embolie na een electieve heup- of knieervangingsoperatie. Tevens wordt apixaban vergeleken met rivaroxaban omdat dit middel evenals apixaban een remmer is van factor Xa en dit door de CFH een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de genoemde eerste keus middelen is vastgesteld.

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 overeenstemming met de eerdere CFH-beoordelingen over dabigatran en rivaroxaban.<sup>6,7</sup>

### **2b Verantwoording literatuuronderzoek**

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 19 augustus 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: ((apixaban AND (Humans[Mesh]))) NOT atrium fibrillation). Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

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

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie	Onderzoeksoptet (level of evidence)	Patiënten		interventie en controle	follow-up duur	belangrijkste uitkomst maten	Stat. analyse (ITT/PP)	Kans op bias
		aantal	Kenmerken					
Lassen et al; 2010. <sup>8</sup> (ADVANCE-2; VTE <sup>&amp;</sup> preventie na TKV <sup>5</sup> )	Gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, fase 3 onderzoek (A2). Opzet: non-inferioriteit en daarna superioriteit	3057	18-90 jr., (gemid. 67 jr.), na een geplande totale knie vervangende operatie 72% ♀; 80% blanke ras	Apixaban 2dd 2½ mg p.o. vs enoxaparine 1dd 40 mg s.c. behandel dagen: 12±2	2 maanden na laatste dosis. Evaluatie op dag 30 en 60.	Primaire uitkomstmaat <u>effectiviteit</u> : gecombineerd eindpunt van veneuze trombo-embolische voorvallen inclusief overlijden (a).  Secundaire uitkomstmaat <u>effectiviteit</u> : 'major' veneuze trombo-embolie (b).  Primaire uitkomstmaat <u>veiligheid</u> : bloedingen (c).	PP voor superioriteit	Patiënten zijn afkomstig uit 25 centra/27 landen met relatief veel blanke vrouwen  Groot uitval in beide armen: bij ruim 1/3 is de primaire uitkomstmaat niet te bepalen.
Lassen et al; 2010. <sup>9</sup> (ADVANCE-3; VTE <sup>&amp;</sup> preventie na THV <sup>^</sup> )	Gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, fase 3 onderzoek (A2). Opzet: non-inferioriteit en daarna superioriteit	5407	19-93 jr (gemiddeld 61 jr.), na een geplande totale heup vervangende operatie 53% ♀; 91% blanke ras	Apixaban 2dd 2½ mg p.o. vs enoxaparine 1dd 40 mg s.c. Behandel dagen beide groepen: 34±8	2 maanden na operatie. Evaluatie op dag 65±5 en op dag 95±5	Primaire uitkomstmaat <u>effectiviteit</u> : gecombineerd eindpunt van veneuze trombo-embolische voorvallen inclusief overlijden (a).  Primaire uitkomstmaat <u>veiligheid</u> : bloedingen (c).	PP voor superioriteit	Overwegend blanken.  30% uival in beide armen; hierbij ontbreekt primaire uitkomst

& VTE: veneuze trombo-embolie; \$TKV: totale knie vervanging; ^THV: totale heup vervanging.  
(a) Primaire eindpunt effectiviteit. Veneuze trombo-embolische voorvallen: asymptomatische en symptomatische diepveneuze trombose, symptomatische niet-fatale longembolie en sterfte door welke oorzaak dan ook tijdens de behandelperiode tot 2 dagen na de laatste toediening.  
(b) Secundaire eindpunt effectiviteit. Ernstige ('major') veneuze trombo-embolie: proximale diepveneuze trombose, niet-fatale longembolie, overlijden door veneuze trombo-embolie.  
(c) ernstige "major" bloedingen, klinisch relevante "non-major" bloedingen en de combinatie daarvan. Tot 2 dagen na de laatste dosis van de studiemedicatie.

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

<i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Lassen et al 2009 <sup>10</sup> (ADVANCE 1)	Afwijkende dosering van de vergelijkende behandeling (enoxaparine 2 maal daags 30 mg in plaats van 1 maal daags 40 mg).
Lassen et al 2007 <sup>11</sup> (APROPOS)	Afwijkende dosering van de vergelijkende behandeling (enoxaparine 2 maal daags 30 mg in plaats van 1 maal daags 40 mg).
Huang et al 2011 <sup>12</sup> (meta-analyse)	Deze meta-analyse (TKV) omvat 3 klinische studies, allen van Lassen et al. In 1 studie (ADVANCE-2 <sup>8</sup> , 2010) is de vergelijkende behandeling enoxaparine 1 maal daags 40 mg; maar bij de andere 2 studies (ADVANCE-1 <sup>10</sup> 2009 en APROPOS <sup>11</sup> 2007) is dat 2 maal daags 30 mg.

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

<i>titel</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Public Assessment Report apixaban (Eliquis®) <sup>13</sup>	European Commission, 18 mei 2011
Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie van arteriële trombose, 2008 <sup>1</sup>	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht

### **3. Therapeutische waarde**

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

#### **3a Gunstige effecten**

##### **Uitkomstmaten**

Volgens de richtlijn van de CHMP 'Guideline on clinical investigations of medicinal products for prophylaxis of high intra- and post-operative venous thromboembolic risk'<sup>14</sup> is de adequate primaire uitkomstmaat voor onderzoeken naar tromboseprofylaxe (*confirmatory trial*) een samengestelde uitkomstmaat met:

- proximale diepveneuze trombose met of zonder symptomen,
- bevestigde symptomatische niet-fatale long embolie en
- overlijden door veneuze trombo-embolie (in *non-inferiority* onderzoek) of overlijden ongeacht de doodsoorzaak (in superioriteitsonderzoek).

##### **Evidentie**

##### **Apixaban versus de LMWH enoxaparine**

Er zijn 2 gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde fase 3 klinische onderzoeken gepubliceerd waarbij apixaban (2 maal daags 2½ mg p.o.; eerste dosis 12-24 uur na het sluiten van de operatiewond) direct is vergeleken met enoxaparine (1 maal daags 40 mg s.c.; eerste dosis 12 uur vóór de operatie). Beide onderzoeken zijn qua opzet vergelijkbaar en zijn uitgevoerd door dezelfde onderzoeksgroep (ADVANCE-studies; Lassen et al). Bij het ene onderzoek was sprake van een electieve knie vervangende operatie (ADVANCE-2<sup>8</sup>; behandelduur 12 dagen) en bij het andere onderzoek van een electieve heup vervangende operatie (ADVANCE-3<sup>9</sup>; behandelduur 35 dagen). Belangrijkste *exclusiecriteria* zijn actieve bloeding, een contra-indicatie hebben voor stollingsprofylaxe, of een blijvende behandeling met anticoagulans/plaatjesremmer. Aanvullende *exclusiecriteria* zijn ongecontroleerde hypertensie, actieve hepatobiliaire ziekte, nierinsufficiëntie, trombocytopenie, anemie of andere aandoeningen die een bilaterale venografie onmogelijk maken.

Epidurale of intrathecale katheters worden verwijderd ten minste 5 uur vóór de eerste toediening van het orale antistollingsmiddel. Tijdens ziekenhuisopname worden de patiënten dagelijks gecontroleerd op symptomatische diepveneuze trombose, longembolie, bloeding en wondcomplicaties. Bij verdenking op veneus trombo-embolie wordt een objectieve test ingezet ter bevestiging van de diagnose.

Op de dag na de laatste toediening wordt (verplicht) een bilaterale venografie uitgevoerd als diagnostiek naar diepveneuze trombose. Nadat non-inferioriteit statistisch is vastgesteld, worden de verkregen resultaten (gedefinieerde uitkomsten; tabel 4 en 5) getoetst op superioriteit.

**Tabel 4. Gunstige effecten van apixaban en enoxaparine als tromboprofylaxe, bij patiënten na een electieve totale knievervangende operatie, na 10-14 dagen behandeling (ADVANCE-2).<sup>8</sup>**

	Apixaban 2dd2½mg (N=1528)	Enoxaparine 1dd40mg (N=1529)	P	Relatief risico	Absoluut risico
<i>Primaire uitkomstmaat</i>					
veneuze trombo-embolische voorvallen (asymptomatische en symptomatische diepveneuze trombose, symptomatische niet-fatale longembolie) en sterfte <sup>§</sup> door welke oorzaak dan ook, tijdens de behandelperiode tot 2 dagen na de laatste toediening.	147/976* 15%	243/997* 24%	<0,0001	0,62 (0,51- 0,74)	-9,27 (-12,7 tot -5,79)
<i>secundaire uitkomstmaten</i>					
'major' veneuze trombo-embolie: asymptomatische en symptomatische proximale diepveneuze trombose, niet-fatale longembolie en overlijden door veneuze trombo-embolie, tijdens de behandelperiode tot 2 dagen na de laatste dosis van de studiemedicatie.	13/1195^ 1,1%	26/1199^ 2,2%	0,0186	0,50 (0,26- 0,97)	-1,04 (-2,03 tot -0,05)

\* Er is geen venografie beschikbaar (of niet beoordeelbaar) bij 552 van de 1528 patiënten (apixaban; 36%) resp. 532 van de 1529 (enoxaparine; 35%).

^ geen gegevens beschikbaar/niet beoordeelbaar bij 333/1528 (apixaban; 22%) resp. 330/1529 (enoxaparine 22%) patiënten.

§ aantal sterftegevallen tijdens behandeling met apixaban (2 personen) versus enoxaparine (1 persoon) en tijdens follow-up (beide groepen 1 persoon). Totale sterfte: 3 bij apixaban en 2 bij enoxaparine.

**Tabel 5. Gunstige effecten van apixaban en enoxaparine als tromboprofylaxe, bij patiënten na een electieve totale heupvervangende operatie, na 32-38 dagen behandeling (ADVANCE-3 studie)<sup>9</sup>.**

	Apixaban 2dd2½mg (N=2708)	Enoxaparine (1dd40mg) (N=2699)	P	Relatief risico	Absoluut risico
<i>Primaire uitkomstmaat</i> (zie tabel 4)					
	27/1949* 1,4%	74/1917* 3,9%	<0,001	0,36 (0,22- 0,54)	-2,5 (-3,5 tot - 1,5)
<i>secundaire uitkomstmaten</i> (zie tabel 4)					
	10/2199^ 0,5%	25/2195^ 1,1%	0,01	0,40 (0,15- 0,80)	-0,7 (-1,3 tot -0,2)

\* Er is geen venografie beschikbaar (of niet beoordeelbaar) bij 759 van de 2708 patiënten (apixaban; 28%) resp. 782 van de 2699 (enoxaparine; 29%).

^ geen gegevens beschikbaar/niet beoordeelbaar bij 509/2199 (apixaban; 23%) resp. 504/2699 (enoxaparine 19%) patiënten.

§: aantal sterftegevallen tijdens behandeling met apixaban (3 personen) versus enoxaparine (1 persoon) en tijdens follow-up (2 in de apixaban groep en 1 in enoxaparine). Totale sterfte: 5 bij apixaban en 2 bij enoxaparine.

## Knie

Bij patiënten die een knieprothese hadden ondergaan (ADVANCE-2 studie; tabel 4) kreeg 15% van de patiënten die behandeld zijn met apixaban een veneuze trombo-embolie of overleed door wat voor oorzaak dan ook. In vergelijking met de groep die behandeld is met enoxaparine (24%) is dit een statistisch significant verschil in het voordeel van apixaban. Het absolute risicoverschil voor de primaire uitkomstmaat bedraagt 9,3% ( $p < 0,0001$ ).

De effectiviteit van apixaban wordt ondersteund door de secundaire uitkomstmaat. Bij patiënten die een knieprothese hadden ondergaan kreeg 1,1% van de apixaban-gebruikers ernstige veneuze trombo-embolie, vergeleken met 2,2% van de enoxaparine-gebruikers. Het absolute risicoverschil voor de secundaire uitkomstmaat bedraagt 1,0% ( $p = 0,0186$ ).

## Heup

Bij patiënten die een heupprothese hadden ondergaan (ADVANCE-3 studie; tabel 5) kreeg 1,4% van de patiënten die behandeld zijn met apixaban een veneuze trombo-embolie of overleed door wat voor oorzaak dan ook. In vergelijking met de groep die behandeld is met enoxaparine (3,9%) is dit een statistisch significant verschil in het voordeel van apixaban. Het absolute risicoverschil voor de primaire uitkomstmaat bedraagt 2,5% ( $p < 0,001$ ).

De effectiviteit van apixaban wordt ondersteund door de secundaire uitkomstmaat. Bij patiënten die een heupprothese hadden ondergaan kreeg 0,5% van de apixaban-gebruikers ernstige veneuze trombo-embolie, vergeleken met 1,1% van de enoxaparine-gebruikers. Het absolute risicoverschil voor de secundaire uitkomstmaat bedraagt 0,7% ( $p = 0,01$ ).

## Apixaban versus fondaparinux

Er zijn geen onderzoeken gepubliceerd waarin apixaban wordt vergeleken met fondaparinux. In het CFH-rapport 09/03 over de beoordeling van rivaroxaban<sup>7</sup> is geconcludeerd dat, op basis van een indirecte vergelijking, fondaparinux even effectief is als de LMWH enoxaparine. Omdat in de ADVANCE studies apixaban effectiever is dan enoxaparine, is apixaban op basis van indirecte vergelijking ook effectiever dan fondaparinux.

## Apixaban versus vitamine K-antagonisten (cumarinederivaten)

Er zijn geen onderzoeken gepubliceerd waarin apixaban is vergeleken met cumarinederivaten. In het bovengenoemde CFH-rapport (CFH 09/03)<sup>7</sup> is ook gesteld dat er geen verschil is vast te stellen in de effectiviteit van cumarinederivaten versus LMWH's. Omdat in de ADVANCE studies apixaban effectiever is dan de LMWH enoxaparine, is apixaban op basis van indirecte vergelijking ook effectiever dan cumarinederivaten.

## Apixaban versus rivaroxaban

In tabel 6 zijn de resultaten samengevat over de gunstige effecten van apixaban (huidige beoordeling) en rivaroxaban<sup>7</sup> (CFH-rapport 09/03) ten opzichte van enoxaparine.

**Tabel 6. Overzicht van gunstige effecten van antitrombotica bij patiënten na een totale knieoperatie (knie) dan wel na een totale heupoperatie (heup). Apixaban (2 maal daags 2½ mg) en rivaroxaban (1 maal daags 10 mg) zijn in verschillende klinische onderzoeken vergeleken met enoxaparine (1 maal daags 40 mg s.c.).**

	<i>Knie</i>		<i>Heup</i>	
	<i>Apixaban vs enoxaparine</i>	<i>Rivaroxaban vs enoxaparine</i>	<i>Apixaban vs enoxaparine</i>	<i>Rivaroxaban vs enoxaparine</i>
	<i>ADVANCE-2<sup>8</sup></i>	<i>RECORD-3<sup>15</sup></i>	<i>ADVANCE-3<sup>9</sup></i>	<i>RECORD-1<sup>16</sup></i>
<i>Effectiviteit in % (primaire eindpunt)</i>	15,0 vs 24,0	9,6 vs 18,9	1,4 vs 3,9	1,1 vs 3,7
<i>Absoluut risicoverschil</i>	-9,27 (-12,7 tot -5,79)	-9,2 (-12,4 tot -5,9)	-2,5 (-3,5 tot -1,5)	-2,6 (-3,7 tot -1,5)
<i>Effectiviteit in % (secundaire eindpunt)</i>	1,09 vs 2,2	1,0 vs 2,6	0,5 vs 1,1	0,2 vs 2,0
<i>Absoluut risicoverschil</i>	-1,04 (-2,03 tot -0,05)	-1,6 (-2,8 tot -0,4)	-0,7 (-1,3 tot -0,2)	-1,7 (-2,5 tot -1,0)

## Discussie

Op basis van de ADVANCE-2 en ADVANCE-3 studies blijkt apixaban effectiever dan enoxaparine in het voorkomen van veneuze trombo-embolie na een electieve totale heup- of knie vervanging. Deze gunstige effecten van apixaban in de klinische studies blijkt uit een lagere kans op veneuze trombo-embolie of overlijden door wat voor oorzaak dan ook (primaire eindpunt) in vergelijking met enoxaparine. Ook de uitkomsten op het secundaire eindpunt (lager kans op ernstige veneuze trombo-embolie) ondersteunen deze bevinding. Indirect is apixaban daarmee ook effectiever dan cumarinderivaten en fondaparinux.

In beide klinische onderzoeken is er sprake van een uitval van ongeveer een derde (verschil in aantal patiënten tussen randomisatie en statistische analyse). Het gaat om mensen die geen venografie hebben ondergaan of bij wie de venografie niet evalueerbaar is. De redenen van uitval waren overigens gelijkelijk verdeeld over beide onderzoeksgroepen. Verder zijn in de ADVANCE-2 studie meer vrouwen van het blanke ras in de onderzochte populatie aanwezig.

In het primaire eindpunt van beide onderzoeken zijn de distale asymptomatische DVT meegenomen; deze worden in de praktijk als klinisch minder relevant gezien. Dit geldt ook voor de asymptomatische diepveneuze trombose.

In de studie met heupvervangende operatie (ADVANCE-3) zijn er minder niet-fatale longembolie gezien bij de apixaban groep in vergelijking met enoxaparine (2/2708 vs 5/2699), maar er is ook één geval van VTE-gerelateerde sterfte in de apixaban-arm gerapporteerd. In de knie vervangende studie (ADVANCE-2) gaat de hogere effectiviteit van apixaban in vergelijking met enoxaparine gepaard met een toename in longembolie (3 versus 0) en VTE-gerelateerde sterfte (1 versus 0). Hier is geen verklaring voor gevonden, volgens de EMA (EPAR<sup>13</sup>) kan er sprake zijn van een toevalsbevinding.

Apixaban en rivaroxaban zijn beide effectiever dan enoxaparine. De effecten van de twee geneesmiddelen zijn onderzocht in verschillende studies: apixaban in de ADVANCE studies<sup>8,9</sup> en rivaroxaban in de RECORD studies.<sup>15,16</sup> De studieopzet en de onderzochte populatie van beide studies zijn vergelijkbaar wat betreft de inclusie/exclusiecriteria en de gekozen eindpunten. Daar de onderzochte populaties uit deze klinische studies niet significant van elkaar verschillen, kan op basis van een indirecte vergelijking worden gesteld dat de effectiviteit van apixaban versus rivaroxaban als vergelijkbaar kan worden beschouwd.

## Conclusie

In twee direct vergelijkend onderzoeken was apixaban effectiever dan de LMWH enoxaparine in de preventie van veneuze trombo-embolie na een electieve totale heup- of knie vervanging. Indirect is apixaban daarmee ook effectiever dan cumarinderivaten en fondaparinux.

Apixaban en rivaroxaban zijn beide effectiever dan enoxaparine. Op basis van een indirecte vergelijking kan worden gesteld dat de gunstige effecten van apixaban versus rivaroxaban als vergelijkbaar kunnen worden beschouwd.

## 3b Ongunstige effecten

### Uitkomstmaten

Een belangrijk aspect voor de veiligheid van anticoagulantia is het optreden van bloeding. Hoewel er geen internationaal geaccepteerde richtlijnen zijn voor de definitie van bloeding heeft EMA in haar richtlijn<sup>14</sup> een aantal voorbeelden gegeven van ernstige bloeding (major bleeding) en van klinisch relevante maar niet-ernstige bloedingen. Deze parameters worden als uitkomstmaten voor bloeding gebruikt in de beschreven apixaban-studies.

(Opmerking: Momenteel is de EMA bezig met een herziening van deze richtlijn voor wat betreft de definitie van ernstige en minder ernstige bloedingen. Deze update wordt begin 2012 verwacht.)

### Evidentie

De veiligheid van apixaban is door de EMA beoordeeld in vier studies (één fase 2 en drie fase 3 onderzoeken).<sup>13</sup> Hierbij werden 5924 patiënten na een electieve knie- of heupvervangende operatie blootgesteld aan apixaban. In totaal ondervonden 11% van de patiënten die waren behandeld met 2 maal daags 2½ mg apixaban bijwerkingen. De meest frequente bijwerkingen zijn in tabel 7 vermeld.



**Tabel 7. Bijwerkingen van apixaban en de vergelijkende behandeling volgens de EPAR<sup>13</sup>**

	<i>Apixaban</i>	<i>Enoxaparine</i>
meest frequent	bloedarmoede (inclusief postoperatieve en hemorrhagische anemie), bloedingen, misselijkheid, kneuzing.	Bloedingen, trombocytose, trombocytopenie, allergische reactie, urticaria, pruritus, erytheem, reacties op de injectieplaats, hematomen. ≥10% verhoging van leverenzymen (voornamelijk transaminase)

Het aantal mensen dat de behandeling staakt in verband met ernstige bijwerkingen was vergelijkbaar tussen de beide groepen: 3,4% bij apixaban (200/5924) en 3,7% bij enoxaparine (217 mensen). Diepveneuze trombose en longembolie zijn de belangrijkste redenen tot het staken van de therapie. Een mogelijke hepatotoxiciteit ten gevolge van apixaban kan niet worden gestaafd door de huidige onderzoeksgegevens.

De belangrijkste bijwerking van antistollingsmiddelen is het optreden van bloedingen. In de richtlijn van EMA<sup>14</sup> zijn voorbeelden gegeven van ernstige bloeding (*major bleeding*) en van klinisch relevante, niet-ernstige bloedingen. Deze worden hieronder opgesomd.

Ernstige bloedingen (*major bleeding*): fatale bloeding, bloeding die leidt tot een verlaging van de hemoglobineconcentratie van 1,24 mmol/l (20 g/l) of meer, bloeding die leidt tot een transfusie van 2 of meer units bloed, bloeding op een kritische plaats (retroperitoneale of intracraniale bloeding) of bloeding die noopt tot het staken van de behandeling.

Klinisch relevante, niet-ernstige bloedingen: acute, klinisch evidente episodes zoals een wondhematoom, kneuzingen of ecchymosis, gastro-intestinale bloedingen, haemoptysis, hematurie of epistaxis, die niet voldoen aan de criteria van ernstige bloeding.

De onderzoeksgegevens over deze ongunstige effecten bij apixaban in vergelijking met enoxaparine worden hieronder in tabel 8 weergegeven.

#### **Apixaban versus de LMWH enoxaparine**

**Tabel 8. Ongunstige effecten van apixaban in vergelijking met enoxaparine bij patiënten na een totale knieoperatie (ADVANCE-2 studie<sup>8</sup>) dan wel na een totale heupoperatie (ADVANCE-3 studie<sup>9</sup>).**

	ADVANCE-2 (knie)			ADVANCE-3 (heup)		
	<i>apixaban</i> (n = 1501)	<i>enoxaparine</i> (n = 1508)	<i>P</i>	<i>apixaban</i> (n = 2673)	<i>Enoxaparine</i> (n = 2659)	<i>P</i>
<i>Alle bloedingen</i>	104/1501 6,9%	126/1508 8,4%	0,14	313/2673 11,7%	334/2659 12,6%	0,34
<i>Ernstige bloedingen</i>	9/1501 0,6%	14/1508 0,9%	0,30	22/2673 0,8%	18/2659 0,7%	0,54
<i>Klinisch relevante, niet-ernstige bloedingen</i>	44/1501 2,9%	58/1508 3,8%	0,17	109/2673 4,1%	120/2659 4,5%	0,43

In beide direct vergelijkend onderzoeken tussen apixaban en enoxaparine werden geen significante verschillen waargenomen tussen deze middelen in het optreden van grote en klinisch belangrijke kleine bloedingen en in de noodzaak tot bloedtransfusie, hoeveelheid bloed die bij transfusie wordt toegediend, het staken van de therapie door een bloeding en overlijden door een bloeding.

#### **Vitamine K-antagonisten (cumarinederivaten) en fondaparinux versus LMWH's**

Het is onduidelijk of het gebruik van cumarinederivaten en LMWH's even vaak tot bloedingen leidt. In de vergelijkende studie tussen fondaparinux en enoxaparine waren er geen statistisch significante verschillen in het optreden van klinisch relevante bloedingen.<sup>7</sup>

### **Apixaban versus rivaroxaban**

In 2009 heeft de CFH de therapeutische waarde van rivaroxaban beoordeeld.<sup>7</sup>

Met betrekking tot de ongunstige effecten (bijwerkingen) van rivaroxaban is de commissie tot de conclusies gekomen dat er geen statistisch significant verschil is in het optreden van klinisch relevante bloedingen als belangrijkste complicatie van veneuze tromboseprofylaxe door rivaroxaban, cumarinederivaten, LMWH's en fondaparinux. De studies waren echter niet opgezet om statistische significantie aan te tonen.

In tabel 9 zijn de resultaten samengevat over de ongunstige effecten van apixaban (huidige beoordeling) en rivaroxaban<sup>7</sup> (CFH-rapport 09/03) ten opzichte van enoxaparine.

**Tabel 9. Overzicht van ongunstige effecten van apixaban en rivaroxaban bij patiënten na een totale knieoperatie (knie) dan wel na een totale heupoperatie (heup). Apixaban (2 maal daags 2½ mg) en rivaroxaban (1 maal daags 10 mg) zijn in verschillende klinische onderzoeken vergeleken met enoxaparine (1 maal daags 40 mg s.c.).**

	<i>Knie</i>		<i>Heup</i>	
	<i>apixaban vs enoxaparine</i>	<i>rivaroxaban vs enoxaparine</i>	<i>apixaban vs enoxaparine</i>	<i>rivaroxaban vs enoxaparine</i>
	<i>ADVANCE-2<sup>8</sup></i>	<i>RECORD 3<sup>15</sup></i>	<i>ADVANCE-3<sup>9</sup></i>	<i>RECORD 1<sup>16</sup></i>
<i>Alle bloedingen (in %)</i>	6,9 vs 8,4 (n.s.)	3,3 vs 2,7 (n.s.)	11,7 vs 12,6 (n.s.)	3,2 vs 2,5 (n.s.)

Daar de onderzochte populatie en de gekozen eindpunten (evenals de bepaling daarvan) voldoende overeenkomsten hebben tussen de ADVANCE-studies en de RECORD-studies kunnen de ongunstige effecten van apixaban indirect worden vergeleken met die van rivaroxaban.

De ongunstige effecten ten gevolge van apixaban verschillen niet significant van enoxaparine. Ook de ongunstige effecten van rivaroxaban verschillen niet significant van enoxaparine. Via een indirecte vergelijking kan gesteld worden dat de ongunstige effecten van apixaban als vergelijkbaar kunnen worden beschouwd als die van rivaroxaban.

### **Conclusie**

In het direct vergelijkend onderzoek tussen apixaban en enoxaparine is er geen significant verschil in het optreden van grote en klinisch belangrijke kleine bloedingen. Via indirecte vergelijkingen kan worden aangenomen dat er geen verschil is in het optreden van klinisch relevante bloedingen tussen apixaban, cumarinederivaten, LMWH's, fondaparinux en rivaroxaban.

### **3c1 Ervaring**

**Tabel 10. Ervaring met apixaban, de vergelijkende behandeling enoxaparine en rivaroxaban\***

	<i>apixaban</i>	<i>enoxaparine</i>	<i>rivaroxaban</i>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X		
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>			X
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>		X	

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

De ervaring met apixaban is beperkt, deze is onderzocht bij 5924 patiënten in een onderzoeksverband. Apixaban is sinds mei 2011 en enoxaparine in 1989 geregistreerd in Nederland. Rivaroxaban is sinds september 2008 (bij de bespreking van dit concept net 3 jaar) op de markt.

**Conclusie.** De ervaring met apixaban is beperkt, met rivaroxaban voldoende en met enoxaparine ruim.

### 3c2 Toepasbaarheid

*Contra-indicaties:* Alle genoemde middelen zijn gecontra-indiceerd bij een bloeding of bij een verhoogde bloedingsneiging (zoals onder andere in het geval van ernstige leverinsufficiëntie). Bij matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-50 ml/min) kunnen apixaban, rivaroxaban, cumarinederivaten en LMWH's worden gegeven in een normale dosering; fondaparinux wordt gegeven in een lagere dosering. Bij lichte of matig leverinsufficiëntie (Child Pugh A of B) of een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) dient apixaban met voorzichtigheid te worden gebruikt. Apixaban niet toepassen bij patiënten met ernstig leverinsufficiëntie of een ernstige nierinsufficiëntie met een creatinineklaring <15 ml/min.

#### *Specifieke groepen: Gebruik bij ouderen*

Omdat op hogere leeftijd de nierfunctie en daarmee de uitscheidingscapaciteit verminderd kan zijn, zijn bij gebruik van apixaban, rivaroxaban, een cumarinederivaat, een LMWH of fondaparinux extra controles (zoals op de INR en bloedingen) gewenst.

*Interacties:* Alle genoemde middelen hebben een interactierisico met andere middelen die gepaard gaan met een verhoogde bloedingsneiging.

Apixaban en rivaroxaban: Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die sterke remmers zijn van CYP3A4 en/of P-glycoproteïne (zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, hiv-proteaseremmers of verapamil) wordt niet aanbevolen in verband met een mogelijk klinisch belangrijke stijging van de plasmaconcentratie. Gelijktijdig gebruik van apixaban met sterke CYP3A4-inductoren en/of P-glycoproteïne (zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid) kan leiden tot lagere plasmaconcentraties van het middel.

Cumarinederivaten hebben relatief veel bijkomende mogelijke geneesmiddeleninteracties, waaronder eveneens met amiodaron, kinidine en rifampicine.

Bij de LMWH's en fondaparinux worden in de SPC-teksten geen bijkomende interacties vermeld.

### Conclusie

Er zijn geringe verschillen in toepasbaarheid. Een dosisaanpassing vanwege matige nierinsufficiëntie of hoge leeftijd is niet nodig bij apixaban, rivaroxaban, cumarinederivaten en LMWH's en wel bij fondaparinux. Interacties doen zich minder vaak voor met LMWH's en fondaparinux dan met apixaban, rivaroxaban en cumarinederivaten.

### 3c3 Gebruiksgemak

**Tabel 11. Gebruiksgemak van apixaban en vergeleken behandelingen**

	<i>apixaban</i>	<i>enoxaparine</i>	<i>rivaroxaban</i>
Toedieningswijze	oraal	injectie (s.c.)	oraal
toedieningsfrequentie	2x/dag	1x/dag	1x/dag

Apixaban en rivaroxaban worden per os toegediend (2 keer per dag resp. 1 keer per dag), enoxaparine moet per subcutane injectie worden toegediend (de eerste injectie circa 12 uur vóór de ingreep).

**Conclusie.** Het gebruiksgemak van apixaban is groter dan die van enoxaparine en kan als vergelijkbaar worden beschouwd ten opzichte van rivaroxaban.

### 3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de preventie van veneuze trombo-embolie bij volwassenen die een electieve heup- of knie vervangende operatie hebben ondergaan heeft apixaban een therapeutische meerwaarde ten opzichte van cumarinederivaten, LMWH's en fondaparinux. Ten opzichte van rivaroxaban heeft apixaban een gelijke waarde.

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

### **4a Claim van de fabrikant**

“Op basis van de klinische gegevens van apixaban vergeleken met enoxaparine versus de klinische gegevens van rivaroxaban vergeleken met enoxaparine, heeft apixaban een therapeutische waarde die gelijk is aan die van rivaroxaban.”

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

Ter preventie van veneuze trombo-embolie na een electieve totale heup- of knieervangende operatie heeft apixaban, net als rivaroxaban, een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling, die bestaat uit cumarinederivaten, LMWH's of fondaparinux. Op basis van indirecte vergelijkingen kunnen apixaban en rivaroxaban als gelijkwaardig worden beschouwd.

## **5. Literatuur**

- 1 CBO. Richtlijn Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose. Utrecht, 2008.
- 2 NHG-standaard Diepe veneuze trombose. Oudega R, Van Weert H, Stoffers HEJH, et al. Huisarts Wet 2008;50(1):24-37.
- 3 Otten R, Van Roermund PM en Picavet SJ. Trends in aantallen knie- en heupartroplastieken. Ned Tijdschr Geneeskunde 2010;154:A1534.
- 4 Van Beek EJR, Büller HR, Van Royen EA, et al. Het diagnostische beleid bij vermoeden longembolie: resultaten van een enquête onder Nederlandse internisten en longartsen. Ned Tijdschr Geneeskunde 1992;136:319-23.
- 5 The prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED) investigators. Value of the ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis. JAMA 1990;263:2753-9.
- 6 CFH-rapport Dabigatran. Rapportnr 08/16. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2008.
- 7 CFH-rapport Rivaroxaban. Rapportnr 09/03. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2009.
- 8 Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. Lancet 2010;375:807-15.
- 9 Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement (ADVANCE-3). New Engl J Med 2010;363:2487-98
- 10 Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-1). New Engl J Med 2009;361:594-604.
- 11 Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, et al. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement (APROPOS). J Thromb Haemost 2007 dec; 5(12):2368-75.
- 12 Huang J, Cao Y, Liao C, et al. Apixaban versus enoxaparin in patients with total knee arthroplasty: A meta-analysis of randomised trials. Thromb Haemost 2011;105:245-53.
- 13 EMA. EPAR apixaban (Eliquis). London, 2011.
- 14 European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra- and post-operative venous thromboembolic risk. Londen: EMA; 2008.
- 15 Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al.; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med 2008;358:2776-86.
- 16 Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al.; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med 2008;358:2765-75.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 september 2011.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 4/C/13 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## Bijlage

### Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

#### Kosten

	<i>Apixaban</i>	<i>enoxaparine</i>	<i>rivaroxaban</i>
prijs*	€ 3,16 per tablet	€ 3,54 per wwsp	€ 5,43 per tablet
Kosten per dag	€ 6,32 (5mg)	€ 3,54 (40 mg)	€ 5,43 (10 mg)
Kosten per 28 dagen	€ 176,96	€ 99,98	€ 151,90

\* Bron: Z-index (taxe september 2011) en BMS (apixaban; juli 2011)

#### CFH-advies

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 cumarinederivaten een gunstiger interactieprofiel en het niet noodzakelijk zijn van laboratoriumcontroles. Nadelen zijn het ontbreken van een specifiek antidotum, alsmede de beperkte ervaring, waardoor de effecten en bijwerkingen op de lange termijn nog niet zijn vastgesteld. Voorzichtigheid is geboden bij ernstige nierfunctiestoornis en gelijktijdig gebruik van plaatjesremmers omdat hierdoor het risico van bloedingen kan toenemen.

## Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

---

Product: apixaban (Eliquis®)  
Aanvraag: 1A  
Besproken op: 26 september 2011

**26 september 2011**

### **Agendapunt 12**

*apixaban (Eliquis®; 1A) CFH 175/10*

#### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van apixaban voor de preventie van veneuze trombo-embolie bij volwassenen na een electieve heup- of knie vervangende operatie. Apixaban is een nieuw oraal geneesmiddel en een remmer van factor Xa.

#### Discussie

##### *FT-rapport*

De Commissie merkt op dat het primaire eindpunt mede gebaseerd is op het optreden van hele kleine asymptomatische trombosen, die mogelijk anders niet ontdekt zouden zijn en waarschijnlijk ook over zouden gaan. Dit punt zal in de conclusie benadrukt worden. In paragraaf 1 zal bij ontstaanswijze ook de invloed van erfelijke risicofactoren worden opgenomen. In paragraaf 3c2 over toepasbaarheid zal verwoord worden dat voorzichtigheid is geboden bij combinatie met andere anticoagulantia. Bij interacties zal 'en/of' worden toegevoegd bij de opmerking over CYP3A4- en Pgp-remmers, omdat de interactie ook geldt als één van beide remmers wordt gecombineerd met apixaban. Bij de opsomming van CYP3A4-remmers zal tevens verapamil vermeld worden. In de preparaattekst zal dit conform worden aangepast. De Commissie stelt voor om de creatinineklaring inclusief waarde op te nemen in plaats van de term 'matige nierinsufficiëntie'.

##### *CFH-advies*

De eerste alinea van het CFH-advies zal zodanig aangepast worden dat bij de gestelde indicatie recht wordt gedaan aan de therapeutische meerwaarde van apixaban ten opzichte van de standaardbehandeling. De gelijke therapeutische waarde ten opzichte van rivaroxaban zal opgenomen worden. In de tweede alinea zullen de onzekerheden samengevat aan bod komen. De CFH-adviezen van dabigatran, rivaroxaban en apixaban zullen geharmoniseerd worden (actiepunt 3).

In de preparaattekst zal een eliminatiehalfwaardetijd worden opgenomen in plaats van een halfwaardetijd. Bij de paragraaf waarschuwingen zal de zin over spinaal anesthesie (neuraxis blokkade) aangepast worden, zodat duidelijk wordt dat er een kritisch tijdsinterval is tussen het aanbrengen en verwijderen van een eventuele epidurale of intrathecale verblijfskatheter.

##### *CFH-rapport*

De Commissie vraagt zich af of de studies van apixaban en dabigatran ontworpen waren als 'non-inferiority'-studies. Het CVZ zoekt dit uit (actiepunt 4). In paragraaf 2a3 zal bij het indicatiegebied de indicatie atriumfibrilleren worden toegevoegd als geregistreerde indicatie van dabigatran.

#### Besluit

De Commissie besluit dat apixaban voor de preventie van veneuze trombo-embolie bij volwassenen na een electieve heup- of knie vervangende operatie een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van cumarinederivaten (vitamine K-antagonisten), LMWH's en fondaparinux. Ten opzichte van rivaroxaban heeft apixaban een gelijke therapeutische waarde.