

Gezondheidsraad

Nieuwe antistollingsmiddelen: een gedoseerde introductie



Nieuwe antistollingsmiddelen: een gedoseerde introductie

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2012/07, Den Haag, 15 mei 2012

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Infrastructuur & Milieu; Sociale Zaken & Werkgelegenheid; Economische Zaken, Landbouw & Innovatie en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Nieuwe antistollingsmiddelen: een gedoseerde introductie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2012; publicatienr. 2012/07.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands. New Anticoagulants: A well-dosed introduction. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2012; publication no. 2012/07.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-914-4



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Nieuwe antistollingsmiddelen: een gedoseerde
introduc*tie

Uw kenmerk : GMT/MVG-3081054

Ons kenmerk : I-1011/11/PE/db/004-B

Bijlagen : 1

Datum : 15 mei 2012

Geachte minister,

Op 4 oktober 2011 vroeg u de Gezondheidsraad om advies over de nieuwe anticoagulantia die sinds kort een alternatief vormen voor de huidige middelen. U verzocht de raad daarbij in te gaan op de effectiviteit en veiligheid van de nieuwe middelen ten opzichte van de huidige antistollingsmiddelen, om aandacht te besteden aan de kosteneffectiviteit en aan de consequenties voor de trombosediensten. Een speciaal daartoe geformeerde commissie heeft het gevraagde advies opgesteld, dat ik u hierbij aanbied, na consultatie van de Beraadsgroep Geneeskunde.

Na nauwkeurige analyse en evaluatie van de klinische studies die met de nieuwe middelen zijn uitgevoerd, heeft de commissie geconcludeerd dat op grond daarvan de middelen aanbeveling verdienen. Voor de geregistreerde indicaties en binnen de context van de studies zijn ze gebleken minstens even werkzaam en veilig te zijn als de huidige middelen. Op basis van dat bewijs pleit de commissie ervoor dat de middelen tot het behandelarsenaal van de arts gaan behoren en ter beschikking van de patiënt komen. Vanwege het wegvallen van de noodzaak tot frequente controles betekenen de nieuwe middelen namelijk een belangrijke vereenvoudiging in de antistollingsbehandeling, zowel voor de patiënt als de behandel

laar. Er blijven echter belangrijke onzekerheden bestaan omtrent de veiligheid van de middelen. Zo verschilt de populatie die in de dagelijkse praktijk behandeld zal worden van die welke deelnam aan de klinische onderzoeken. Ook is er (nog) geen antidotum, waarmee het antistollingseffect in noodsituaties gecoupeerd kan worden. En door het ontbreken van frequente controles is het risico van gebrekkige therapietrouw bij een deel van de patiënten groot, met direct ernstige gevolgen.

Bezoekadres

Parnassusplein 5

2511 VX Den Haag

Telefoon (070) 340 59 18

E-mail: pm.engelfriet@gr.nl

Postadres

Postbus 16052

2500 BB Den Haag

Telefax (070) 340 75 23

www.gr.nl



Onderwerp : aanbieding advies *Nieuwe antistollingsmiddelen:
een gedoseerde introductie*
Ons kenmerk : I-1011/11/PE/db/004-B
Pagina : 2
Datum : 15 mei 2012

De kosteneffectiviteitsstudie die de commissie heeft laten uitvoeren, laat zien dat de middelen duur zijn, maar dat, afgezet tegen de gezondheidswinst, de meerkosten liggen binnen de grenzen van wat als kosteneffectief wordt beschouwd. Ook hier bestaan echter onzekerheden. De meerwaarde van de nieuwe middelen, en daarmee ook de kosteneffectiviteit, is kleiner naarmate de kwaliteit van de vergelijkende antistollingsbehandeling met de oude middelen beter is. Als de kwaliteit in Nederland hoog is vanwege ons stelsel van trombose-diensten, zal de kosteneffectiviteit ongunstiger zijn. Met de beschikbare gegevens kon de commissie echter niet beoordelen hoe de in Nederland geldende kwaliteit zich verhoudt tot die in de klinische studies.

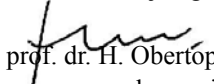
De onzekerheden over de veiligheid en de kosteneffectiviteit van de nieuwe middelen in de Nederlandse context vragen in de ogen van de commissie om nader onderzoek.

Als de nieuwe middelen hun belofte waarmaken, zal dat evidente consequenties hebben voor de trombosediensten. Hun inkomsten zullen verminderen evenredig met het aantal mensen dat overgaat naar de nieuwe middelen. Voorlopig blijft er echter een groep mensen die aangewezen zijn op de oude middelen.

De commissie beveelt aan dat de middelen deel uitmaken van het behandelarsenaal en dat ze ter beschikking komen van de patiënt. Introductie dient echter gepaard te gaan met mede door de fabrikanten gefinancierd nader onderzoek naar de veiligheid, werkzaamheid en kosteneffectiviteit, zodat de nu nog bestaande onzekerheden na enige jaren kunnen worden weggenomen en de meerwaarde definitief kan worden vastgesteld. Tevens dienen de beroepsgroepen hun richtlijnen aan te passen om veilig gebruik te waarborgen, met in het bijzonder aandacht voor methodes om de therapietrouw te bevorderen. Daarbij dient ook te worden aangegeven hoe het wegvallen van de 'regierol' van de trombosediensten zal worden opgevangen.

Ik onderschrijf de bevindingen van de commissie.

Met vriendelijke groet,


prof. dr. H. Obertop,
waarnemend voorzitter

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 59 18
E-mail: pm.engelfriet@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Inhoud

Samenvatting *11*

Executive Summary *17*

1	Inleiding <i>23</i>
1.1	De adviesvraag <i>23</i>
1.2	Leeswijzer <i>24</i>
2	De huidige en de nieuwe generatie antistollingsmiddelen <i>25</i>
2.1	Bloedstolling, trombose en embolie <i>25</i>
2.2	Huidige behandeling van trombose en embolie of verhoogd tromboserisico <i>26</i>
2.3	Een nieuwe generatie anticoagulantia <i>30</i>
2.4	Indicaties waarvoor de NOAC's een alternatief vormen <i>31</i>
2.5	De antistollingsbehandeling in andere landen <i>36</i>
3	De klinische studies naar de NOAC's <i>41</i>
3.1	Registraties <i>41</i>
3.2	De opzet van de klinische onderzoeken <i>42</i>
3.3	Boezemfibrilleren <i>43</i>
3.4	Veneuze trombose en longembolie <i>47</i>
3.5	Conclusies over de werkzaamheid en veiligheid van de NOAC's <i>51</i>

4	Effectiviteit en veiligheid in de dagelijkse praktijk 53
4.1	Hoe representatief waren de klinische onderzoeken? 53
4.2	Couperen van de antistolling 55
4.3	Testen van het effect 56
4.4	Geen controle van de antistolling: therapietrouw en verantwoord voorschrijven 57
4.5	Consequenties voor de trombosediensten 59
4.6	Conclusie: maatregelen nodig om de veiligheid te bewaken en gepast gebruik te bevorderen 61

5	Kosten: kosteneffectiviteit en budgetimpact 65
5.1	Overzicht gepubliceerde kosteneffectiviteitstudies 66
5.2	Opzet en uitgangspunten van de kosteneffectiviteitstudie 67
5.3	Model en invoerparameters 68
5.4	Resultaten 71
5.5	Conclusies ten aanzien van de kosteneffectiviteit 71

6	Conclusies en aanbevelingen 73
6.1	Bevindingen en conclusies van de commissie 73
6.2	Aanbevelingen 75

	Literatuur 77
--	---------------

	Bijlagen 87
A	De adviesaanvraag 89
B	De commissie 91
C	Overzicht van de NOAC's 95
D	Kosteneffectiviteitsanalyse 99
E	Lijst afkortingen 107

Samenvatting

Aanleiding voor de adviesvraag

Op dit moment zijn bijna 400.000 mensen in Nederland aangewezen op behandeling met antistollingsmiddelen van het type vitamine K-antagonist (VKA). Hoewel zeer effectief in het behandelen en voorkomen van trombose en embolie, hebben deze dagelijks ingenomen ‘bloedverdunners’ enkele belangrijke nadelen. Het voornaamste bezwaar is dat de behandeling met VKA’s intensieve begeleiding en controle vraagt. Bovendien zijn er veel interacties met voeding en medicatie. Mensen die VKA’s gebruiken moeten dus rekening houden met wat ze eten en drinken, en bij voorschrijven van andere medicatie moet erop gelet worden dat de middelen samen met VKA’s ingenomen kunnen worden.

Sinds kort is er een alternatief: een nieuwe generatie antistollingsmiddelen (anticoagulantia) met mogelijk belangrijke voordelen is op de markt aan het komen. De introductie van deze Nieuwe Orale Anticoagulantia (NOAC’s) roept echter een aantal vragen op die aanleiding waren voor de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) om de Gezondheidsraad om advies te vragen.

Ter voorbereiding van dit advies heeft de Gezondheidsraad een commissie ingesteld. Het advies formuleert een antwoord op de volgende vragen: hoe verhouden veiligheid en effectiviteit van de NOAC’s zich tot die van de VKA’s? Zijn de NOAC’s kosteneffectief? Wat zullen de consequenties zijn voor de trombosediensten? Verder besteedt de commissie, op verzoek van de minister, aan-

dacht aan ervaringen met het controleren van de antistollingsbehandeling in het buitenland.

De context

Behandeling van patiënten met VKA's luistert nauw. Bij een te lage dosering kunnen stolsels in het bloed ontstaan en bij te hoge dosering juist bloedingen, met alle gevolgen van dien. Het effect van de behandeling moet daarom frequent gecontroleerd worden en de dosis aangepast. Om de patiënten deze intensieve begeleiding te kunnen bieden, is in Nederland een stelsel van trombosediensten opgezet.

De grootste groep van VKA's-gebruikers bestaat uit mensen met de hartrit-mestoornis boezemfibrilleren. Zij slikken dit type antistollingsmiddel levenslang om een gevreesde complicatie van boezemfibrilleren, een beroerte als gevolg van een embolie, te voorkomen. Een kleinere groep bestaat uit patiënten die behandeld worden voor een diep-veneuze trombose of longembolie (samen VTE), of die daarop een verhoogd risico hebben. De duur van deze behandeling varieert van drie maanden tot onbepaalde tijd. Ook patiënten die operaties met een hoog risico op trombose hebben ondergaan, worden tijdelijk behandeld met een VKA. Ten slotte is er nog een restgroep van mensen die om uiteenlopende redenen VKA's gebruiken.

De NOAC's

Er zijn vier NOAC's die in vergevorderde staat van klinische ontwikkeling zijn: dabigatran, rivaroxaban, apixaban en edoxaban. De eerste twee zijn enkele jaren geleden in Nederland opgenomen in het Geneesmiddelen Vergoedingsstelsel (GVS) voor de indicatie 'voorkoming van trombo-embolie na heup- of knievervangende operaties'. Recenter is ook apixaban voor deze indicatie in het GVS opgenomen. Vorig jaar heeft dabigatran registratie in Europa verkregen voor de indicatie 'preventie van beroerte en systemische embolie bij niet-valvulair boezemfibrilleren'. Vervolgens heeft de fabrikant een verzoek ingediend bij de minister van VWS om de vergoeding van dabigatran uit te breiden naar de nieuw geregistreerde indicatie. Voor rivaroxaban geldt hetzelfde, met het verschil dat rivaroxaban tevens registratie heeft gekregen voor de indicatie 'behandeling van diep-veneuze trombose (DVT) en preventie van recidief DVT en longembolie na acute DVT'. Beide dossiers zijn nog in behandeling.

Werkzaamheid en veiligheid op grond van de klinische studies

Als uitgangspunt voor het advies heeft de commissie een zorgvuldige analyse gemaakt van de klinische studies met de nieuwe middelen; vooralsnog vormen de publicaties daarover nog het enige bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van de NOAC's. Daarbij is een onderscheid gemaakt tussen de studies die betrekking hadden op de indicatie 'preventie van beroerte bij boezemfibrilleren' en de indicatie 'behandeling van VTE'.

Wat betreft de eerstgenoemde indicatie, waren voor elk van de middelen dabigatran, rivaroxaban en apixaban publicaties beschikbaar van een grote fase 3-klinische studie. Deze studies waren opgezet volgens een zogenoemd *noninferiority* ontwerp, wat inhoudt dat aangetoond moest worden dat de NOAC's net zo werkzaam en veilig zijn (noninferieur) als de VKA's. Aan dat uitgangspunt werd voldaan: binnen de klinische onderzoeken bleken de middelen minstens even effectief en veilig te zijn als de VKA's. Dat wil zeggen dat minstens evenveel tromboses en beroertes werden voorkomen, en dat er niet meer ernstige (of 'klinisch relevante' in het geval van rivaroxaban) bloedingen optraden. Er zijn aanwijzingen dat enkele van de middelen, of alle, niet alleen gelijkwaardig zijn aan de VKA's maar ook iets effectiever en veiliger. Een belangrijk voordeel van de NOAC's lijkt te zijn dat zij tot minder hersenbloedingen leiden.

Hier is echter een belangrijke kanttekening op zijn plaats. In de klinische onderzoeken waaraan centra deelnamen in tientallen landen bleek een aanzienlijk verschil in kwaliteit van de VKA-behandeling te bestaan. Bij heranalyse van de gegevens voor dabigatran – het middel waar tot nu toe de meeste publicaties over zijn verschenen – bleek het verschil in werkzaamheid ten gunste van dabigatran te verdwijnen wanneer alleen de gegevens werden bekeken van de centra waar de kwaliteit beter was dan gemiddeld (de mediaan). Als de kwaliteit van de antistollingsbehandeling in ons land over het algemeen relatief hoog is door het landelijk dekkende systeem van trombosediensten, iets wat in de meeste andere landen ontbreekt, zou dat kunnen betekenen dat de NOAC's ten opzichte van het antistollingsregime in Nederland geen grotere werkzaamheid of veiligheid bieden. De commissie moest echter vaststellen dat een vergelijking tussen de kwaliteit van de antistolling in Nederland met die in de klinische studies niet goed mogelijk is op grond van de beschikbare data.

Voor de acute behandeling van VTE (de eerste drie tot negen maanden) waren gepubliceerde studies beschikbaar voor dabigatran en rivaroxaban. Ook ten aanzien van deze indicatie oordeelt de commissie dat in de context van de gepubliceerde klinische studies dabigatran en rivaroxaban even werkzaam en

even veilig zijn als VKA's. Een belangrijk voordeel van rivaroxaban, is dat niet initieel behandeld hoeft te worden met laagmoleculairgewichtheparine, zoals bij VKA's waarvan de werking pas na een aantal dagen voldoende is, wat overbrugging met heparine nodig maakt.

Veiligheid in de klinische praktijk van alle dag

Ondanks de gunstige uitkomsten van de klinische studies is de commissie van mening dat er nog belangrijke onzekerheden blijven over de werkzaamheid en veiligheid van de middelen in de dagelijkse klinische praktijk. De twijfels concentreren zich rond de volgende punten.

Ten eerste verschilt de populatie die in de praktijk behandeld wordt van de deelnemers aan de klinische studies. Met name mensen met een hoger risico op complicaties waren uitgesloten van deelname aan de klinische studies. Ten tweede is er nog geen geschikt antidotum voor de NOAC's, zoals dat er wel is voor de VKA's. Het ontbreken van een middel om het effect van de antistolling ongedaan te maken, kan tot ernstige problemen leiden in noodsituaties, zoals ongelukken of spoedoperaties. Ten derde is het risico dat patiënten hun medicatie niet tijdig of te weinig frequent innemen bij de NOAC's waarschijnlijk groter dan bij VKA's, door het ontbreken van de regelmatige controles van de trombose-dienst. De consequenties van onveilig gebruik van de medicatie kunnen meteen ernstig zijn. Voorts is ook van belang dat met het wegvallen van de controles bij de trombose-dienst ook de 'regiefunctie' van de trombose-dienst over de antistollingsbehandeling wegvalt.

Kosteneffectiviteit

Om beter zicht te krijgen op de kosteneffectiviteit van de NOAC's heeft de commissie een kosteneffectiviteitanalyse laten uitvoeren. Gezien beperkingen in tijd en middelen is ervoor gekozen om de analyse te richten op de preventie van beroerte en systemische embolie bij boezemfibrilleren (de grootste groep patiënten). Daartoe is een simulatie opgezet waarin de helft van de patiënten behandeld werd met dabigatran 150 mg 2 dd, en de andere helft met een VKA. Het verschil in medische kosten tussen de beide groepen werd gedeeld door het verschil in QALY's (een naar kwaliteit van leven gewogen levensjaar) en uitgedrukt als een incrementele kosteneffectiviteitratio. De berekende incrementele kosteneffectiviteitratio van ongeveer €12.000 per QALY valt binnen de grenzen van wat gewoonlijk voor kosteneffectief doorgaat. Echter, gezien de mogelijke geringere winst in werkzaamheid en veiligheid van NOAC's ten opzichte van de VKA's in

de Nederlandse context (zie boven), vergeleken met de klinische studies, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat de kosteneffectiviteit van de NOAC's in Nederland ongunstiger is. Hierbij dient te worden opgemerkt dat het veel grotere gebruiksgemak van de NOAC's ten opzicht van de VKA's nauwelijks meeweegt in een kosteneffectiviteitsanalyse.

Consequenties voor de trombosediensten

Doordat regelmatige controle niet nodig is met de NOAC's zal de omzet van de trombosediensten grofweg afnemen proportioneel met het deel van de mensen dat overstapt op een NOAC. De commissie acht het op dit moment nog niet goed mogelijk te voorspellen welk deel van de patiënten uiteindelijk nog VKA's zal gebruiken. In ieder geval de komende jaren zal een deel van de patiënten nog aangewezen blijven op VKA's en de daarmee samenhangende controles. Het gaat om patiënten die VKA's gebruiken voor indicaties waarvoor de NOAC's (nog) niet getest zijn; mensen die de NOAC's niet verdragen; en mensen bij wie ernstige twijfels over de therapietrouw bestaan, of die een sterke voorkeur hebben om VKA's te blijven gebruiken. Als het aantal mensen dat aangewezen is op de trombosediensten onder een bepaalde kritische grens komt, zal het wellicht efficiënter zijn de controle van de antistollingsbehandeling en de daarvoor benodigde expertise onder te brengen bij een polikliniek of huisartsenlaboratorium. Ervaringen in het buitenland leren dat de controle van de antistollingsbehandeling ook anders georganiseerd kan worden, maar dat een gespecialiseerde instelling, hetzij intramuraal, hetzij extramuraal, de beste resultaten behaalt.

Conclusies en aanbevelingen

De commissie concludeert dat de NOAC's na meer dan vijftig jaar VKA's de mogelijkheid openen tot een belangrijke vereenvoudiging voor patiënt en zorgverleners in de antistollingsbehandeling. Ze zijn een potentieel veelbelovende nieuwe optie in de antistollingsbehandeling bij de geregistreerde indicaties. De middelen behoren daarom volgens de commissie deel uit te maken van het behandelarsenaal van de arts en ter beschikking te staan van de patiënt. Vooral nog gaat het om patiënten die een electieve knie- of heupvervangingsoperatie ondergaan ter voorkoming van veneuze trombose, en patiënten met boezemfibrilleren, of met VTE. Afgaand op de resultaten van de tot nu toe uitgevoerde klinische studies, zal frequente controle van de behandeling niet meer nodig zijn. Daardoor wordt het een behandeling die net zo 'gewoon' wordt als behandeling met andere geneesmiddelen.

Er blijven echter twijfels bestaan over de veiligheid van de NOAC's in de dagelijkse praktijk. Het is ook de vraag of de gezondheidswinst en de kosteneffectiviteit van de middelen in de context van de antistollingsbehandeling in Nederland voldoende zijn om de extra kosten te rechtvaardigen. De commissie is daarom van mening dat introductie van de NOAC's gepaard moet gaan met nader onderzoek naar de veiligheid, werkzaamheid en kosteneffectiviteit van de middelen. Doel van dit onderzoek is dat de nu nog bestaande onzekerheden kunnen worden weggenomen en de meerwaarde van de nieuwe medicijnen definitief kan worden vastgesteld. De commissie ziet bij de financiering van dit onderzoek ook een rol weggelegd voor de fabrikanten. De commissie doet voorstellen voor de opzet en organisatie van het onderzoek. Daarnaast moeten de beroepsgroepen hun richtlijnen aanpassen om veilig gebruik van de nieuwe medicijnen te waarborgen en therapietrouw te bevorderen. Daarin dient ook te worden aangegeven hoe het wegvallen van de 'regiefunctie' van de trombosediensten wordt opgevangen.

Executive Summary

Health Council of the Netherlands. New Anticoagulants: A well-dosed introduction. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2012; publication no. 2012/07.

Motive for the request for advice

Currently nearly 400,000 people in the Netherlands are being treated with anticoagulants of a type Vitamin K antagonists (VKAs). Although VKAs are very effective in treating and preventing thrombosis and embolisms, there are some important disadvantages to taking these ‘blood thinners’ on a daily basis. The primary objection is that treatment with VKAs requires intensive supervision and monitoring. VKAs also interact with a large number of foods and other medications. This means that people who use VKAs have to pay attention to what they eat and drink, and it is important to be aware of whether any other kind of medication they are prescribed can be taken with VKAs.

There is now an alternative: a new generation of anticoagulants with certain important advantages is in the process of being placed on the market. However, the introduction of these new oral anticoagulants (NOACs) brings with it a number of questions, as a result of which the Minister of Health, Welfare and Sport has asked the Health Council for advice.

The Health Council has set up a committee in preparation for issuing this advice. In its advice, the Committee is formulating answers to the following questions: How does the safety and effectiveness of the NOACs compare to that of the VKAs? Are the NOACs cost-effective? What will the consequences be for the Thrombosis Services? The Minister has also asked the Committee to examine experiences in monitoring the anticoagulant treatment in other countries.

The context

Treating patients with VKAs requires precision. If the dose is too low, clots could form in the bloodstream; and if the dose is too high, haemorrhages could occur, with the expected consequences. For this reason the effects of the treatment must be frequently monitored so as to adjust the dose. In order to offer patients this intensive supervision, a system of Thrombosis Services has been set up in the Netherlands.

The largest group of VKA users consists of people with the cardiac arrhythmia atrial fibrillation. They must take this type of anticoagulant their entire life in order to prevent a dangerous complication of atrial fibrillation; in particular a stroke resulting from an embolism. A smaller group of VKA users consists of patients under treatment for deep vein thrombosis or pulmonary embolism (the two manifestations of the disease venous thromboembolism, or VTE) or who have an increased risk of VTE. This treatment can last anywhere from three months upwards. Patients who have undergone operations with a high risk of thrombosis are also temporarily treated with VKAs. Finally, there is a group of patients who do not fit into the above groups and who use VKAs for a variety of reasons.

The NOACs

There are currently four NOACs in advanced clinical development: dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban. The first two were included in the Dutch medicines reimbursement system (*Geneesmiddelenvergoedingsstelsel*, GVS) a few years ago for “prevention of thromboembolism after hip or knee replacement surgery”. More recently, apixaban was also included in the GVS for the same medical grounds. Last year dabigatran was registered in Europe for ‘prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with nonvalvular atrial fibrillation’ (‘indication AF’). The manufacturer then submitted a request to the Dutch Minister of Health, Welfare and Sport to extend the reimbursement for dabigatran to the newly registered medical grounds. The same is true for rivaroxaban, with the difference that rivaroxaban has also been registered for ‘treatment of deep vein thrombosis (DVT) and prevention of recurrent DVT and lung embolism following an acute DVT in adults’ (‘indication DVT’). Both files are still being processed.

Efficacy and safety on the basis of clinical studies

As a starting point for the advice, the Committee has made a careful analysis of the clinical studies on the new medications; so far these publications are the only evidence of the efficacy and safety of the NOACs. This analysis differentiated between the studies relating to the indication AF and the indication DVT.

In the case of the indication AF, publications were available documenting a large-scale phase-three clinical trial for each of the medications dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. These studies were set up in accordance with a so-called non-inferiority design, meaning that it was necessary to demonstrate that the NOACs were just as effective and safe as the VKAs (i.e. non-inferior to the VKAs). This basic aim was met: within the clinical trials the medications were at least as effective and safe as the VKAs. What this means concretely is that at least as many thromboses and strokes were prevented and that the number of major (or 'clinically relevant' in the case of rivaroxaban) bleedings was no greater. There are indications that some or all of the medications are not only equal to the VKAs but somewhat more effective and safer. One important advantage of the NOACs appears to be that they result in fewer intracranial haemorrhages.

However, an important side note must be pointed out here. In the clinical trials in which medical centres in dozens of countries participated, a significant difference in the quality of the VKA treatment was evident. When the data for dabigatran (the medication about which the most information has been published so far) was re-evaluated, the apparent greater efficacy of dabigatran disappeared if data only from those centres where the quality of treatment was above average (greater than the median) was examined. If the quality of anticoagulant treatment in the Netherlands is relatively high as a result of the national system of Thrombosis Services, a system which most countries do not have, this may mean that NOACs are not more effective or safer in comparison to the anticoagulant regime in the Netherlands. However, the Committee came to the conclusion that a comparison between the quality of anticoagulant treatment in the Netherlands and the quality of treatment in the clinical studies is not possible on the basis of the available data.

As to the indication DVT, published studies are available on the use of dabigatran and rivaroxaban for acute treatment of VTE (the first three to nine months). The Committee is of the opinion that in the context of the published clinical studies, dabigatran and rivaroxaban are just as effective and safe as VKAs for this indication. An important advantage of rivaroxaban is that it is not

necessary to treat the patient initially with low-molecular-weight heparin, as is necessary with VKAs because of their insufficient effectiveness in the first few days.

Safety in everyday clinical practice

Despite the favourable results of the clinical studies, the Committee is of the opinion that there are still a number of important uncertainties regarding the effectiveness and safety of the medications in everyday clinical practice. These uncertainties have to do with the following points.

First of all, the population treated in practice differs from the participants in the clinical studies. In particular, people at higher risk of complications were excluded from the clinical studies. Secondly, there is no suitable antidote for the NOACs as there is for the VKAs. The lack of a means to reverse the effects of the anticoagulant can lead to serious problems in emergency situations such as accidents or emergency operations. Thirdly, the risk that patients take their medication too infrequently or at improper times is probably greater for the NOACs than for the VKAs because there is no regular supervision from the Thrombosis Services. Unsafe use of the medications can have serious immediate consequences. It is also important to note that the lack of supervision on the part of the Thrombosis Services also eliminates the management function which the Thrombosis Services currently has over the anticoagulant treatment.

Cost-effectiveness

In order to gain more insight into the cost-effectiveness of the NOACs, the Committee has carried out a cost-effectiveness analysis. Given the limitations in time and means, the Committee chose to focus the analysis on the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation patients (the largest group of patients). To this end, a simulation was set up in which half of the patients were treated with 150 mg of dabigatran twice daily, and the other half received a VKA. The difference in medical costs between the two groups was divided by the difference in quality-adjusted life years (QALY) and expressed as an incremental cost-effectiveness ratio. This incremental cost-effectiveness ratio of approximately €12,000 per QALY falls within the usual limits of what is generally considered to be cost-effective. However, given the possibility of a less favourable comparative effectiveness and safety profile of NOACs versus VKAs in the Netherlands than was seen in the clinical trials, it is important to be aware that NOACs may be less cost-effective than this in the Netherlands. It must also

be pointed out that the much greater ease of use of NOACs as compared to VKAs hardly carries any weight in a cost-effectiveness analysis.

Consequences for the Thrombosis Services

Because it is not necessary to regularly monitor the use of the new medications, the Thrombosis Services will see a decrease in turnover roughly proportional to the number of people who start using NOACs. In the opinion of the Committee, it is not yet possible to reasonably predict the percentage of patients who will continue to use VKAs. For the next several years in any case, some patients will continue to rely on VKAs and the concomitant supervision. These will be patients who use VKAs for conditions for which the NOACs have not yet been tested, patients who do not tolerate NOACs, and patients for whom there are serious doubts about compliance with medical advice or who have a strong preference for continuing with VKAs. If the number of people relying on the Thrombosis Services falls below a certain critical level, it may be more efficient for outpatients' clinics or general practice surgeries to be in charge of monitoring the anticoagulant treatments and to harbour the expertise that requires.

Experiences in other countries show that while it is certainly possible to organise anticoagulant treatment supervision differently, the best results are achieved with a specialised organisation, whether it is part of a hospital or not.

Conclusions and recommendations

The Committee has concluded that after more than fifty years of reliance on VKAs, the new medications offer the possibility of significantly simplifying anticoagulant treatment for both patients and health care providers. NOACs are a potentially promising new option in anticoagulant treatment for the registered medical grounds. The Committee is therefore of the opinion that these medications should be part of doctors' arsenal of treatments, and should be made available to patients. For the time being use should be restricted to patients who have undergone an elective knee or hip replacement in order to prevent deep vein thrombosis, patients with atrial fibrillation, and patients with VTE. According to the results of the clinical studies carried out so far, frequent monitoring of the treatment will no longer be necessary. As a result, this treatment will be just as "ordinary" as other forms of drug treatment.

However, doubts remain as to the safety of NOACs in everyday practice. It is also uncertain as to whether the health benefits offered by the medications and the cost-effectiveness of the medications in the context of anticoagulant

treatment in the Netherlands are sufficient to justify the extra costs. Therefore the Committee feels that introduction of the NOACs must be accompanied by more detailed research into their safety, effectiveness and cost-effectiveness. The goal of this research should be to remove the remaining uncertainties and definitively establish the added value of the new medications. In the opinion of the Committee, the manufacturers of the medications could participate in financing this research. The Committee offers proposals for the design and organisation of the research. In addition, the professional groups must adjust their guidelines in order to guarantee safe use of the new medications and promote compliance with treatment. They also need to indicate how the disappearance of the management function of the Thrombosis Services will be compensated for.

Inleiding

Behandeling van patiënten met de huidige antistollingsmiddelen luistert nauw. Bij een te lage dosering kunnen stolsels in het bloed ontstaan en bij te hoge dosering juist bloedingen. Om de patiënten intensief te kunnen begeleiden is in Nederland een stelsel van trombosediensten opgezet. De afgelopen jaren is een nieuwe generatie antistollingsmiddelen ontwikkeld, die een ander werkingsmechanisme hebben. Hoe effectief en veilig zijn deze nieuwe middelen en welke eisen stellen ze aan de controle en begeleiding van patiënten? Op verzoek van de minister van VWS brengt de Gezondheidsraad hierover advies uit.

1.1 De adviesvraag

Het veld heeft behoefte aan een wetenschappelijke beoordeling van de nieuwe middelen en de rol die zij kunnen spelen in de trombosezorg, stelt de minister in haar adviesaanvraag. Daarbij spelen elementen als langetermijneffecten, therapietrouw en het al dan niet beschikbaar zijn van antidota een rol.

De middelen stellen naar het zich laat aanzien andere eisen aan de controle en monitoring van patiënten dan de huidige antistollingsmiddelen en de komst van deze nieuwe middelen kan mogelijk consequenties hebben voor de organisatie van de controle van de antistollingsbehandeling in Nederland. Daarom vraagt de minister de raad aandacht te geven aan de positie van de trombosediensten in ons land en de mogelijke consequenties van de komst van de nieuwe geneesmiddelen voor de trombosediensten.

Op verzoek van de minister heeft de Gezondheidsraad overlegd en informatie uitgewisseld met het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) op het gebied van de therapeutische beoordeling van de huidige en nieuwe antistollingsmiddelen en in de beoordeling van gezondheidseconomische argumenten. Verder besteedt de raad aandacht aan ervaringen met andere vormen van organisatie van de controle van de antistollingsbehandeling in andere landen. De complete adviesaanvraag is opgenomen in bijlage A.

Voor de voorbereiding van dit advies heeft de Gezondheidsraad een commissie ingesteld. Samenstelling van de commissie is te vinden in bijlage B. De commissie richt zich in dit advies op drie hoofdvragen:

- Zijn de nieuwe antistollingsmiddelen (anticoagulantia) net zo effectief en veilig als de huidige middelen (vitamine K antagonisten)?
- Zijn de nieuwe middelen kosteneffectief?
- Hoe verandert de organisatie van de controle van de antistollingsbehandeling in Nederland?

Het advies is getoetst in de Beraadsgroep Geneeskunde.

1.2 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 gaat de commissie in op de werking van de huidige antistollingsmiddelen en de verschillen met de nieuwe generatie middelen. Verder komen de indicaties aan de orde waarbij de nieuwe middelen toepasbaar zijn en schetst de commissie de organisatie van de controle van de antistollingsbehandeling in het buitenland. Na een beschrijving van de klinische studies naar de werkzaamheid en veiligheid van de nieuwe anticoagulantia in hoofdstuk 3, gaat de commissie in hoofdstuk 4 in op de werkzaamheid en veiligheid van de middelen in de dagelijkse praktijk. In dit hoofdstuk benoemt zij een aantal aspecten die nadere beschouwing verdienen voordat de middelen grootschalig toegepast kunnen worden. Hoofdstuk 5 bevat de uitkomsten van onderzoek naar de kosteneffectiviteit en in hoofdstuk 6 ten slotte formuleert de commissie haar conclusies en aanbevelingen.

De huidige en de nieuwe generatie antistollingsmiddelen

In dit hoofdstuk schetst de commissie de achtergronden bij dit advies. Om te beginnen gaat zij in op trombose en embolie en de huidige behandeling daarvan. De werking en toepassing van de huidige antistollingsmiddelen zet de commissie vervolgens af tegen de nieuwe generatie antistollingsmiddelen: bij welke indicaties zijn deze middelen toepasbaar? Tot slot gaat de commissie in op de manier waarop in het buitenland de antistollingsbehandeling is georganiseerd. De Nieuwe Orale AntiCoagulantia worden in het vervolg afgekort als NOAC's.

2.1 Bloedstolling, trombose en embolie

Als bij een verwonding een bloedvat beschadigd raakt komt meteen het proces van bloedstolling op gang. Het resultaat is de vorming van een stolsel bestaande uit bloedplaatjes en fibrine dat de beschadiging afdekt en het bloedverlies stopt. De vorming van het stolsel start doordat bloedplaatjes hechten aan de beschadiging, daardoor worden geactiveerd en vervolgens aan elkaar hechten tot een prop. Deze prop wordt vervolgens versterkt door een netwerk van fibrinedraden. De vorming van de fibrinedraden is het gevolg van wat de stollingscascade wordt genoemd: een proces waarbij in een kettingreactie de stollingsfactoren elkaar activeren, en in de laatste stap het oplosbare fibrinogeen naar het onoplosbare fibrine wordt omgezet.

Het proces van bloedstolling kan ook op gang komen wanneer een bloedvat oppervlakkig wordt beschadigd zonder dat er van een verwonding sprake is, zoals bijvoorbeeld optreedt bij atherosclerotische plaques. Er vormt zich dan in een bloedvat een bloedstolsel (een trombus) dat de bloedstroom belemmert of blokkeert. Gebeurt dat in een slagader van het hart dan kan dat een hartinfarct veroorzaken. In de hersenen kan een beroerte het gevolg zijn. Ook in de aders, de venen, kunnen zich bloedstolsels vormen, vooral in de ‘diepe’ venen van de benen en het kleine bekken. Als van zo een diepveneuze trombus (DVT) een stukje stolsel afscheurt, kan het losgekomen deel (een embolus) met de bloedstroom worden meegevoerd en een slagader in de longen afsluiten (longembolie). Bij mensen met de hartritmestoornis boezemfibrilleren bestaat het risico dat zich een stolsel vormt in de boezems van het hart; wanneer daar een stukje afscheurt kan dat in de hersenen of andere organen vastlopen en zo een infarct veroorzaken.

2.2 Huidige behandeling van trombose en embolie of verhoogd trombo-serisico

Mensen bij wie een diep veneuze trombose of een longembolie wordt vastgesteld worden behandeld met zogenaamde vitamine K-antagonisten (en kortdurend met heparine). Van deze vitamine K-antagonisten (VKA's in het vervolg) worden in Nederland fenprocoumon en acenocoumarol gebruikt, in het buitenland veelal warfarine. Deze stoffen remmen de werking van vitamine K in de lever. Vitamine K is een essentiële component in de vorming van de zogenaamde vitamine K afhankelijke stollingsfactoren. Als gevolg van de remming zijn er minder functionele stollingsfactoren in het bloed. Daardoor stolt het bloed langzamer. Zo groeit de trombus niet verder aan en kan opgelost wordend door fibrinolyse zonder dat zich meteen een nieuwe trombus vormt. Afhankelijk van de indicatie wordt de behandeling drie tot zes maanden of nog langer -tot levenslang – voortgezet. Ook mensen die een aanzienlijk verhoogd risico op trombose hebben, worden behandeld met anticoagulantia. Dat zijn onder andere mensen die kort geleden een grote operatie aan knie of heup ondergaan hebben, mensen met herhaalde veneuze trombose of longembolie, en mensen met chronisch boezemfibrilleren. Het is geen uitzondering dat mensen voor de rest van hun leven VKA's gebruiken, met name mensen met boezemfibrilleren.

2.2.1 Monitoren van de bloedstolling

Doordat VKA's de functie en de hoeveelheid van de vitamine K afhankelijke stollingsfactoren in het bloed verlagen, bestaat het risico dat de bloedstolling te sterk geremd wordt. Dat kan ernstige bloedingen tot gevolg hebben. Bij de behandeling moet nauwkeurig gebalanceerd worden tussen teveel remming, met gevaar van bloedingen, of te weinig remming, met risico op trombose.¹ Daar komt bij dat het effect van een bepaalde dosis moeilijk precies te voorspellen is: er zijn grote verschillen in dosering tussen individuen en bij hetzelfde individu in de loop van de tijd. Verder zijn er van VKA's veel interacties met andere geneesmiddelen bekend, waardoor gelijktijdig gebruik met andere medicatie het anti-stollingseffect kan beïnvloeden. Omdat vitamine K in de voeding zit kan een vitamine K-rijk of -arm dieet de instelling van de antistollingsmedicatie beïnvloeden. Mensen die VKA's gebruiken moeten dus rekening houden met wat ze eten en drinken, en bij voorschrijven van andere medicatie moet erop gelet worden dat de middelen samen met VKA's ingenomen kunnen worden, of dat zonnig de dosering van de VKA's wordt aangepast.

Er is een laboratoriumtest waarmee de mate van ontstolling van het bloed als gevolg van VKA-gebruik gemeten kan worden: de *International Normalised Ratio* (INR). De INR is gebaseerd op het meten van de protrombinetijd: na toevoeging van calcium en tromboplastine (weefselfactor) aan het buisje met bloed(plasma) van de patiënt wordt gemeten hoe lang het duurt (in seconden) tot zich een stolsel vormt. Bij gebruik van VKA's is de protrombinetijd verlengd. Onder andere omdat er vele verschillende tromboplastine reagentia zijn met verschillende 'gevoeligheden' is er een methode bedacht om de test te standaardiseren, waarbij de bij de patiënt gemeten waarde wordt uitgedrukt als fractie van de gemiddelde waarde bij gezonde personen, waarop vervolgens nog een correctiefactor wordt toegepast.^{2,3} Door de zo gemeten INR regelmatig te bepalen en zo nodig de dosis VKA aan te passen wordt het risico op uitschieters van de INR naar beneden of naar boven beperkt. Afhankelijk van de indicatie voor behandeling, wordt ernaar gestreefd de INR binnen een bepaalde bandbreedte te houden. Dat wordt de 'therapeutische bandbreedte' (*therapeutic range*) genoemd.

Wat optimaal is hangt af van de indicatie. Voor boezemfibrilleren en behandeling van veneuze trombose en/of longembolie (VTE) is in veel landen, waaronder Amerika en Engeland, gekozen voor een *therapeutic range* van 2-3. Nederland wijkt daar iets van af met een iets wijdere bandbreedte van 2-3,5. In de klinische studies van de NOAC's is het interval 2-3 aangehouden.

Met een gedefinieerde therapeutische bandbreedte werd het ook mogelijk om een maat te formuleren voor de kwaliteit van de controle van de antistollingsbehandeling. Algemeen wordt daarvoor de *time in therapeutic range* (TTR) gebruikt, een term die staat voor de tijd waarin iemands INR binnen die bandbreedte valt. Er zijn verschillende methoden ontwikkeld waarmee de TTR gebruikt wordt als kwaliteitsindicator. Een voorbeeld is een statistische interpolatie waarmee voor een individuele patiënt geschat wordt welk deel van de tijd zijn of haar INR zich binnen de lijnen van de therapeutische bandbreedte bevond (methode Rosendaal).⁴ Ook wordt wel van alle metingen op een bepaald tijdstip (bij verschillende patiënten) berekend welk percentage van de metingen binnen de bandbreedte was (*cross section of the files* methode), of welk percentage van alle metingen over een bepaalde periode binnen de bandbreedte was. Bij al die methodes wordt geen onderscheid gemaakt tussen een te hoge INR (overbehandeling) of een te lage INR (onderbehandeling). De TTR wordt ook gebruikt als kwaliteitskenmerk voor, bijvoorbeeld, een individuele trombosedienst. Uit verschillende observationele studies is gebleken dat bij lage TTR het risico op bloedingen of trombose en embolie groter is.⁵⁻⁸

2.2.2 Rol van de trombosediensten

Vanwege de noodzaak de antistollingsbehandeling met VKA's nauwkeurig te controleren (monitoren) door meten van de INR en aanpassen van de dosis is intensieve begeleiding nodig. In Nederland is daarvoor een stelsel van trombosediensten opgezet. Mensen die behandeld worden met antistolling komen met tussenpozen bij de dichtstbijzijnde trombosedienst waar bloed wordt afgenomen, de INR bepaald, en de eventuele aanpassing van de dosis (aantal tabletten per dag) wordt doorgegeven. Bij mensen die slecht ter been zijn komt iemand van de trombosedienst thuis bloed afnemen. Een deel van de mensen, naar schatting ongeveer 10%, controleert onder begeleiding van een trombosedienst zelfstandig thuis zijn INR, waarbij ook zelf de dosering kan worden vastgesteld. Een dergelijk landelijk dekkend systeem van trombosediensten is betrekkelijk uniek in de wereld. In andere landen wordt de monitoring veelal gedaan door de medisch specialist die de behandeling voorschrijft, of door een polikliniek van een ziekenhuis (zie ook hieronder).

Vrijwel alle trombosediensten zijn aangesloten bij de Federatie van Nederlandse trombosediensten (FNT). De jaarverslagen van de FNT geven een overzicht van de verrichte diensten en de kwaliteit daarvan. Uit het laatste jaarverslag over het jaar 2010, kan worden opgemaakt dat er iets meer dan 400.000 patiënten behandeld zijn in dat jaar. Het jaarverslag vermeldt ook de

reden voor behandeling: boezemfibrilleren bij 58% van de patiënten, en VTE bij 15%. Verder waren er mensen onder behandeling met een kunstklep (6%), vanwege profylaxe voor een medische ingreep (1%) of voor een klein aantal andere redenen ('overig' arterieel) zoals coronaire syndromen of perifere arterieel lijden, bij elkaar toch nog 20% innemend van het totaal.

Eind 2010 waren er 63 diensten aangesloten bij de FNT, waarvan twee in Spanje en één op Curaçao.⁹ Ongeveer een derde van de diensten is zelfstandig; een iets groter aantal is gevestigd in een ziekenhuis; ten slotte zijn er trombose-diensten die deel uitmaken van een huisartsenlaboratorium.¹⁰ De FNT kent een systeem van accreditatie van trombosediensten in samenwerking met de Coördinatie Commissie ter bevordering van de Kwaliteitsbeheersing van het Laboratoriumonderzoek en de Raad voor Accreditatie. In 2009 waren 51 van de diensten geaccrediteerd.¹⁰ Accreditatie is niet vereist om ministerieel erkend te zijn. De diensten houden patiëntengegevens bij in digitale bestanden en gebruiken softwareprogramma's om de juiste dosis uit te rekenen. Een doseerarts geeft uiteindelijk het doseeradvies. De jaarverslagen van de FNT worden opgesteld met behulp van de computerbestanden van de trombosediensten. De belangrijkste kwaliteitsmaat waarover wordt gerapporteerd is de TTR, hierboven genoemd.

2.2.3 Rapporten IGZ en RIVM

Nadat in een aantal rapporten gewezen was op de risico's van antistolling, heeft de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) in samenwerking met het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) in 2008-2009 een onderzoek verricht naar de knelpunten in de antistollingsbehandeling, waarbij zij zich met name richtte op de positie van de trombosediensten. De rapporten die aanleiding waren voor de bezorgdheid zijn de HARM -studie (2006),¹¹ de IPCI- studie (2006),¹² en de IGZ-studie naar patiëntveiligheid (2004).¹³

In het onderzoek van IGZ/RIVM stond vooral het aspect van de antistollingsbehandeling als ketenzorg centraal.^{10,14} De keten is in dit geval de groep van verschillende behandelaars waarmee een patiënt die VKA's gebruikt te maken kan krijgen, waaronder medisch specialisten in het ziekenhuis, de huisarts, medewerkers van de trombosedienst, de verpleeghuisarts, de apotheker, de thuiszorg, en de tandarts. Risico's ontstaan wanneer de communicatie en afstemming tussen de verschillende behandelaars niet goed verlopen. De rapporten van IGZ en RIVM concludeerden dat daar nogal wat aan schort. Het rapport van IGZ ging vergezeld van een advies aan de minister van VWS om een landelijke multidisciplinaire stuurgroep Trombosezorg in te stellen. Tevens stelde de IGZ een aantal eisen

waaraan voor juli 2012 voldaan moest zijn. Deze stuurgroep is inmiddels geïnstalleerd en begonnen met het opstellen van een richtsnoer.

2.3 Een nieuwe generatie anticoagulantia

De stof waar de werking van de VKA's op berust, coumarine, is oorspronkelijk geïsoleerd uit bedorven klaver in hooi. De werkzaamheid werd in Amerika ontdekt toen daar in de jaren dertig van de vorige eeuw massaal bloedingen optraden bij vee dat beschimmelde klaver had gegeten: *spoiled sweet clover disease*. Met coumarinederivaten bestaat ruim een halve eeuw ervaring. Vanwege de noodzaak tot monitoring en andere nadelen in het gebruik is er steeds behoefte blijven bestaan aan een alternatief. Sinds enige jaren is er een aantal nieuwe anticoagulantia in ontwikkeling die voortkomen uit de sterk toegenomen kennis van het proces van bloedstolling. Vertegenwoordigers van deze nieuwe generatie middelen grijpen in op specifieke plaatsen in het stollingsproces, in het bijzonder bepaalde reactiestappen in de stollingscascade. De middelen die het verst in klinische ontwikkeling zijn betreffen de directe trombineremmers en de directe factor Xa-remmers. De antistollende werking van de directe trombineremmers berust op de remming van de vorming van fibrine uit fibrinogeen onder invloed van trombine; die van de factor Xa-remmers berust op remming van de vorming van trombine uit protrombine onder invloed van factor Xa. Aan de klinische ontwikkeling van wat de 'koploper' was onder deze middelen, de trombineremmer ximelagatran, is voortijdig een einde gekomen wegens bijwerkingen op de lever.¹⁵

Er zijn nu vier NOAC's die beschikbaar zijn voor gebruik in de praktijk of binnenkort waarschijnlijk worden geregistreerd: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, en edoxaban. Dabigatran is een directe trombineremmer; de overige drie zijn directe factor Xa-remmers. Het meest uitgesproken voordeel van deze nieuwe medicijnen is dat monitoring niet meer nodig lijkt te zijn: in de klinische studies zijn ze toegepast met vaste dosering en zonder monitoring. Bovendien zijn ze mogelijk effectiever en veiliger dan de vitamine K-antagonisten. Dabigatran, rivaroxaban en apixaban zijn geregistreerd voor preventie van VTE bij mensen die een electieve knie- of heupvervanging ondergaan. De dosering is lager dan wanneer de NOAC's gegeven worden ter behandeling van VTE. Voor deze indicatie zijn ze in Nederland ook opgenomen in het Geneesmiddelen Vergoeding Systeem (GVS). Sinds kort zijn zowel dabigatran als rivaroxaban ook geregistreerd voor de indicatie 'preventie van beroerte en systemische embolus bij patiënten met nonvalvulair boezemfibrilleren'. Rivaroxaban heeft daarnaast nog een

registratie voor de indicatie behandeling van DVT en secundaire preventie van VTE. De producenten van dabigatran en rivaroxaban hebben bij de minister een aanvraag ingediend tot uitbreiding van de vergoeding naar de indicatie preventie van beroerte en systemische embolus bij patiënten met niet-valvulair boezemfibrilleren (en behandeling/preventie VTE voor rivaroxaban) en daartoe een dossier aan het College van Zorgverzekeringen (CVZ) voorgelegd ter beoordeling. Die beoordeling wordt gedaan door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van CVZ.

2.4 Indicaties waarvoor de NOAC's een alternatief vormen

Zoals vermeld hebben dabigatran en rivaroxaban onlangs een registratie verkregen voor de indicaties boezemfibrilleren en de behandeling en preventie van VTE (dabigatran alleen voor de eerste indicatie). In dit advies staan deze twee indicaties centraal. De commissie noemt hieronder om te beginnen de indicatie waarvoor als eerste registratie (en vergoeding) is verkregen, namelijk profylaxe bij grote orthopedische operaties. Vervolgens gaat zij in op boezemfibrilleren en belang en praktijk van antistolling bij boezemfibrilleren. Tot slot komt de behandeling en profylaxe van VTE, anders dan na grote orthopedische operaties, aan de orde.

2.4.1 Profylaxe tegen VTE bij grote orthopedische operaties

De eerste indicatie waarvoor deze middelen registratie hebben verkregen was profylaxe na grote orthopedische operaties, in het bijzonder heup- of knievervangende operaties. In Nederland zijn rivaroxaban en dabigatran in 2008 voor die indicatie opgenomen in het verzekerde pakket, en apixaban in 2011. Het advies van de commissie gaat op deze indicatie verder niet in. Het is echter wel van belang om te vermelden dat de minister indertijd op advies van de CFH van het CVZ de middelen op de zogenaamde lijst 2 van te vergoeden middelen heeft geplaatst. Dat betekent dat voor iedere uitbreiding van de indicatie door de fabrikant opnieuw een aanvraag moet worden ingediend bij de minister. Ook dient de arts bij het uitschrijven van een recept een formulier in te vullen waarop de indicatie staat aangegeven.

2.4.2 Boezemfibrilleren

Boezemfibrilleren (atriumfibrilleren) is een ziekte van het hart waarbij de elektrische activatie van de hartspier vanuit de boezems zeer onregelmatig verloopt; in

plaats van de regelmatige aandrijving vanuit de sinusknoop komen er impulsen vanuit verschillende plaatsen in de boezems. Door deze ongecoördineerde prikkelvorming trekken de hartkamers onregelmatig samen, wat te merken is aan een onregelmatige pols, en staan de hartboezems mechanisch stil. Klachten kunnen gering zijn, zoals hartkloppingen of sneller vermoeid zijn bij inspanningen, of zelfs helemaal ontbreken. De gevolgen van boezemfibrilleren kunnen ook zeer ernstig zijn. De meest gevreesde complicatie is een beroerte. Boezemfibrilleren verhoogt het risico op een beroerte naar schatting met een factor vijf.¹⁶ De belangrijkste reden daarvoor is dat bloed stagneert in de stilstaande boezems, wat gepaard gaat met een verhoogde stollingsneiging waardoor zich een stolsel kan vormen. Vanuit een stolsel kan een fragment losschieten en in de hersenen een bloedvat afsluiten. Het risico op deze complicatie is echter ook afhankelijk van een aantal andere factoren (waaronder leeftijd en bijkomende ziekten). Als het risico matig of sterk verhoogd is wordt aangeraden mensen met boezemfibrilleren te behandelen met anticoagulantia (zie verder hieronder).

Afhankelijk van het tijdsbeloop wordt boezemfibrilleren geclassificeerd in een aantal types.^{17,18} Deze indeling is in de loop der jaren enkele keren gewijzigd. De nu meest gebruikelijke is een indeling in: 1) eerste aanval; 2) paroxysmaal boezemfibrilleren, d.w.z. dat de aanvallen niet langer dan 7 dagen duren; 3) persistent boezemfibrilleren; 4) permanent (chronisch) boezemfibrilleren.

Zoals hierboven genoemd, waren er in Nederland in 2010 ruim 230.000 mensen met boezemfibrilleren onder behandeling bij de trombosediensten. Het werkelijke aantal mensen met boezemfibrilleren en een verhoogd risico op beroerte is waarschijnlijk groter. Ten eerste blijft boezemfibrilleren vaak onontdekt. Bij screenend onderzoek is vastgesteld dat van ongeveer een derde van de mensen die boezemfibrilleren blijken te hebben dat nog niet eerder was vastgesteld. Ten tweede blijkt uit onderzoek in verschillende landen, waaronder Nederland, dat veel mensen met boezemfibrilleren die volgens de richtlijnen met VKA's behandeld zouden moeten worden, niet worden behandeld.¹⁹

Onder de oudere bevolking komt boezemfibrilleren veel voor. In Engeland, bijvoorbeeld, is geschat dat 7,2% van de mensen van 65 jaar of ouder boezemfibrilleren heeft.²⁰ De kans voor een 40-jarige om ooit boezemfibrilleren te krijgen wordt geschat als 25%. Wat betreft Nederland is 'de Rotterdam studie' een belangrijke bron voor inzicht in de prevalentie van boezemfibrilleren. Daarin bleek onder de bevolking van 55 jaar of ouder de prevalentie ongeveer 5,5% te zijn, oplopend met de leeftijd tot bijna 18% bij mensen van 85 jaar of ouder.^{21,22} Ruim de helft van de patiënten is ouder dan 75 jaar. In Nederlandse huisartsen-

praktijken bleek de prevalentie onder mensen van 60 jaar of ouder 5,1% te zijn.²³ Een uitvoerig overzicht van studies naar de epidemiologie van boezemfibrilleren in Nederland is te vinden in de NHG-standaard Boezemfibrilleren.¹⁷

Mensen met boezemfibrilleren zijn vaak onder behandeling van een cardioloog, maar een deel van de patiënten wordt door zijn huisarts behandeld. In een vroeg stadium van de ziekte kan geprobeerd worden door toediening van een stroomstoot het hart weer in sinusritme te krijgen. Voor deze cardioversie krijgen patiënten antistolling, vanaf ongeveer drie weken voor de ingreep tot een maand daarna. De INR moet daarvoor gecontroleerd worden en een verkeerde waarde kan reden zijn de ingreep uit te stellen. Als cardioversie geen kans van slagen heeft wordt overwegend alleen nog met (anti-aritmische) medicatie behandeld. In sommige gevallen wordt catheterablatie toegepast met als doel de prikkelhaarden uit te schakelen van waaruit de ritmestoornis ontstaat. In Nederland werden in 2010 iets meer dan tweeduizend catheterablaties voor de behandeling van boezemfibrilleren verricht, minder dan 1% van het aantal patiënten.²⁴

In alle gevallen moet zorg besteed worden aan antistolling. Het voorkomen van een beroerte wordt algemeen gezien als een van de voornaamste therapiedoelen.²⁵ Gebruik van antistolling met VKA's door mensen met boezemfibrilleren verlaagt het risico op beroerte met ongeveer tweederde.²⁶ Omdat het basisrisico afhangt van een aantal risicofactoren,²⁷ wegen bij mensen met een heel laag basisrisico de nadelen van de behandeling niet op tegen de kans op een beroerte. Bij mensen met een licht verhoogd risico kan in plaats van VKA's ook aspirine voorgeschreven worden. Om een keuze te kunnen maken tussen geen antistolling, aspirine of VKA's, zijn een aantal risicoscores ontwikkeld. De meest gebruikte op dit moment is de CHADS₂ score. Iedere letter staat voor een risicofactor: Chronic heart failure, Hypertension, Age (≥ 75 years), Diabetes, en 'previous Stroke'. Voor elk van die risicofactoren wordt 1 punt gerekend indien aanwezig, alleen de laatstgenoemde telt dubbel. De score is dus een geheel getal tussen 0 en 6, en hoe hoger de score hoe groter het geschatte risico op een beroerte.²⁸ De European Society of Cardiology (ESC) raadt sinds kort gebruik aan van de CHADS₂-VAsc score, een verfijning van de CHADS₂.²⁹ Voorts benadrukken deze richtlijnen dat voordat met antistolling begonnen wordt een weloverwogen schatting wordt gemaakt van het risico op bloedingen. Daarvoor wordt eveneens aangeraden gebruik te maken van een score, bijvoorbeeld de HAS-BLED score, waarbij de letters ook weer staan voor de verschillende risicoverhogende factoren (de H voor 'Hypertension', de A voor 'Abnormal renal/liver function', S voor 'Stroke', B voor 'Bleeding history or predisposition', L voor 'Labile INR (TTR<60%)', E voor 'Elderly (>65 years)' en D voor 'Drugs/alcohol (plaatjesremmers, NSAID's, excessief alcohol-gebruik, etc.)').^{25,30}

Vanwege de nadelen van antistolling is er gezocht naar alternatieven. Een mogelijkheid is sinds enkele jaren een ingreep aan het linker hartoor, dat het voornaamste reservoir is waarin zich bloedstolsels kunnen vormen. Dit kan door chirurgische resectie of onderbinding, of door sluiting met een apparaat via een katheter. De effectiviteit van zulke technieken is echter nog onvoldoende bekend en ze worden nog weinig toegepast.

Vrijwel alle beschikbare AF richtlijnen raden aan geen rekening te houden met het type boezemfibrilleren bij het bepalen van de indicatie voor antistolling.^{18,27,31} Zowel de NHG standaard als de CBO richtlijn gaan uit van de CHADS₂ score, waarbij de NHG standaard een enigszins aangepaste versie hanteert.¹⁷ De meeste cardiologen volgen de richtlijnen van de ESC, die grotendeels verwerkt zijn in de CBO richtlijn, maar ieder jaar worden aangepast naar de nieuwste inzichten.¹⁸ De NHG standaard raadt antistolling met VKA's aan bij een score van 2 of hoger (overeenkomend met een jaarlijks risico op beroerte van 4% of hoger); de ESC richtlijnen raden antistolling met VKA's aan bij een CHADS₂ score van 1 of hoger.¹⁸ De meest recente ESC richtlijn besteedt echter veel aandacht aan een meer gedetailleerde risicoschatting.¹⁸ De crux daarvan is om juist de patiënt op te sporen die een zeer klein risico op beroerte heeft van bijna 0% en daarna te besluiten tot VKA therapie in alle andere gevallen; alleen bij patiënten met een CHA₂DS₂-VASc score 1 kan dan een keuze gemaakt worden tussen een VKA en aspirine, met een voorkeur voor VKA.

2.4.3 Veneuze trombose en (long)embolie

Het risico om te overlijden na een veneuze trombose is hoog. Binnen een jaar overlijdt ongeveer 20% van de patiënten.³² Na een longembolie is de kans om dood te gaan binnen drie maanden ook ongeveer 20%.³² Voor een deel is de hogere sterfte te wijten aan het feit dat VTE de eerste manifestatie van een maligniteit is. Maar ook als de patiënten die overlijden aan kanker buiten beschouwing worden gelaten is het risico om binnen een jaar te overlijden nog altijd ongeveer 12%.^{32,33}

Door epidemiologisch onderzoek is er veel bekend geworden over de risicofactoren voor het krijgen van VTE. Algemeen wordt VTE gezien als multicausale aandoening.^{31,34} Grotendeels hebben deze factoren betrekking op de “trias van Virchow” (schade aan de vaatwand, stase van veneus bloed, een verhoogde stolbaarheid van het bloed). Bekende risicofactoren zijn trauma, chirurgische ingrepen, in het bijzonder heup- of knieervangende operaties, opnames voor ernstige interne aandoeningen, immobilisatie, zwangerschap en kraambed,

gebruik van de anticonceptiepil en kanker. Het hoge risico na grote orthopedische operaties is de reden dat mensen na heup- of knieervangende operaties profylaxe met anticoagulantia krijgen. Veel belangstelling is uitgegaan naar de ontdekking van erfelijke factoren, zoals factor V Leiden en de protrombine (20210A) mutatie. Daarnaast zijn er nog een aantal andere niet-erfelijke risicofactoren, variërend van leefstijl tot comorbiditeit. Een belangrijke risicofactor is het eenmaal hebben doorgemaakt van een VTE.³⁵ In de eerste drie maanden na een VTE is het risico sterk verhoogd op een nieuwe VTE, met een (absoluut) risico dat hoger is dan 10%. Na drie maanden zakt het risico naar 2-10%.³¹ Daarom dient bij een VTE de behandeling na de acute fase enige tijd te worden voortgezet.

Het risico op trombose onder de algemene bevolking is onderzocht in een grote prospectieve longitudinale studie in de VS. In deze LITE studie was de incidentie van een eerste VTE 1,92 per 1.000 persoon-jaren, met een hogere incidentie bij mannen en stijgend met de leeftijd. Dat is waarschijnlijk een onderschatting van de werkelijke incidentie omdat VTE onontdekt kan blijven.³⁶ Daarnaast heeft de Leiden Thrombophilia Study (LETS en de vervolgstudie MEGA) veel epidemiologische kennis opgeleverd.^{37,38}

Bij veneuze trombose of een longembolie wordt een behandeling gestart met anticoagulantia. Omdat het enige tijd duurt voordat de VKA's 'werken' wordt begonnen met het geven van heparine, dat meteen werkt. Heparine, of bij voorkeur subcutaan toegediende laagmoleculairgewichtheparine (LMWH), wordt gedurende ten minste vijf dagen gegeven tot de INR stabiel is en gedurende twee dagen boven de 2,0.³¹ De behandeling met VKA's wordt voortgezet gedurende een periode die afhankelijk is van het geschatte risico op een nieuwe trombose of embolieën, en kan variëren van 3 maanden tot onbepaalde tijd. Hoe lang de behandeling c.q. secundaire preventie met VKA's moet worden voortgezet na een VTE is echter nog steeds onderwerp van discussie. Uit een recente meta-analyse werd geconcludeerd dat 3 maanden behandeling afdoende was, mits er geen indicatie is om de behandeling onbepakt voort te zetten.³⁹ Het risico op sterfte blijft echter nog verhoogd tot minstens 8 jaar na de eerste VTE.⁴⁰ Beslissingen over voortzetten of stoppen van de behandeling vragen om een lastige afweging tussen twee kwaden: recidief trombose of bloedingen. In Noord-Amerika is men sterk geneigd patiënten levenslang te behandelen met antistolling na een spontaan opgetreden eerste VTE.⁴¹ In Europa, en zeker ook in Nederland, is men veel terughoudender en relatief meer beducht voor de gevaren van de behandeling.

2.4.4 Mogelijke toekomstige indicaties

Verscheidende klinische onderzoeken zijn gestart waarin de NOAC's getest worden voor andere indicaties waarin een verhoogde neiging tot bloedstolling een belangrijke rol speelt. Wat betreft mogelijke patiëntenaantallen is de belangrijkste daarvan het acute coronaire syndroom (hartinfarct en instabiele angina pectoris). Het is niet uitgesloten dat binnenkort voor een of meerdere van de middelen registratie zal worden verkregen voor deze indicatie.

Er zijn echter ook indicaties waarvoor VKA's, in ieder geval voorlopig, de voorkeur blijven houden. In het bijzonder geldt dat voor mensen die een kunstklep in het hart hebben. Bovendien is uit de klinische onderzoeken gebleken dat een deel van de patiënten om een of andere reden stopt met de NOAC's. Ten slotte zijn er contra-indicaties voor NOAC's, zoals ernstig nierfalen. Een groep mensen zal dus aangewezen blijven op VKA's, en zal monitoring van de antistolling nodig hebben.

2.5 De antistollingsbehandeling in andere landen

Voor de controle en aanpassing van de dosering van de antistolling met VKA's is gespecialiseerde kennis nodig alsmede laboratoriumfaciliteiten voor het meten van de INR. Er zijn verschillende manieren waarop de controle van de antistollingsbehandeling kan worden georganiseerd. Internationaal komen in de praktijk de volgende vormen voor. Ten eerste kan de behandelend arts zelf de verantwoordelijkheid nemen, met hulp van een laboratorium. Dat kan in eerste lijn gebeuren (huisarts, *general practitioner* of *family physician*), met een huisartsenlaboratorium, of door een medisch specialist met een ziekenhuislaboratorium. Het laboratorium meet de INR en de behandelend arts geeft doseringsadvies en instrueert de patiënt. Ten tweede kan de behandelend arts de patiënt verwijzen naar een gespecialiseerde dienst. Dat kan een polikliniek bij een ziekenhuis zijn (*outpatient clinic*), of een post buiten het ziekenhuis, zoals een trombosedienst (*anti-coagulation clinic*). De controle van de antistolling, het geven van doseringsadviezen en ander advies wordt dan helemaal overgenomen door de dienst. Wie bij een dergelijke dienst verantwoordelijk is voor de doseringsadviezen verschilt: een internist, een apotheker, of een gespecialiseerde verpleegkundige. Ten slotte kan sinds enige tijd de patiënt zelf de antistolling controleren en de dosis bepalen; meestal gebeurt dit met hulp van een ondersteunende dienst zoals de trombosedienst in Nederland.

In de meeste landen bestaat een gemengd systeem, waarin een combinatie van deze vormen voorkomt. In de VS en in Groot-Brittannië, bijvoorbeeld, worden veel patiënten in de eerste lijn behandeld (*community based management*), terwijl er daarnaast ook trombosediensten zijn, en controle van de antistolling in een ziekenhuis.⁴²⁻⁴⁴ Alleen in Nederland en Italië is ervoor gekozen een landelijk dekkend systeem van trombosediensten op te zetten. Dat is gedaan vanuit de wens en de gedachte dat een gespecialiseerde dienstverlening tot de beste resultaten leidt en dat die voor iedereen beschikbaar zijn. Of het ook daadwerkelijk zo is dat de controle van de antistolling in Nederland gemiddeld beter is dan in andere landen is nooit direct onderzocht. Er is wel observationeel (niet gerandomiseerd) onderzoek gedaan naar het effect van de wijze waarop de antistollingscontrole is georganiseerd en de uitkomsten, met name de TTR. Bij evaluatie van de rol van de organisatievorm van de antistollingscontrole moet altijd rekening gehouden worden met het feit dat de TTR ook afhangt van een aantal patiëntgebonden kenmerken.³ Dezelfde kwaliteit van controle kan dus tot andere resultaten leiden bij verschillende patiëntengroepen.

Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat mensen met toegang tot een gespecialiseerde dienst minder vaak onderbehandeld worden, en dat de TTR beter is.⁴⁴⁻⁴⁶ De TTR in gespecialiseerde diensten lijkt in retrospectieve studies beter dan wanneer de controle door huisartsen wordt gedaan.^{3,47} Een systematische *review* stelde vast dat een gespecialiseerde dienst (*anti-coagulation clinic*) betere resultaten haalt dan de polikliniek van een ziekenhuis (*clinic-based testing*).⁴⁶ Twee relatief kortdurende prospectieve gerandomiseerde studies vonden echter geen verschil in uitkomsten tussen gespecialiseerde diensten en controle geleid door de behandelend arts.^{47,48} Ook met zelftesten worden goede resultaten behaald.^{49,50} Zelftesten is echter slechts weggelegd voor een groep gemotiveerde en relatief gezonde mensen.

Het is te verwachten dat verschillende organisatievormen van de antistollingscontrole ook samenhangen met verschillen in kosten. Zo bestaat er in Groot-Brittannië, dat verder een gezondheidszorgsysteem heeft dat redelijk vergelijkbaar is met Nederland, grote variatie in de kosten van de controle van de antistollingsbehandeling.^{51,52} Een studie van het Engels NICE instituut schatte de jaarlijkse kosten per patiënt van de antistollingscontrole uitgevoerd in de eerste lijn op gemiddeld £322 (€383) en in de tweede lijn op £565 (€672).⁵³ In gezondheidseconomische analyses lopen schattingen van de jaarlijkse kosten uiteen van \$545 (€420) in Amerika,⁵⁴ Can\$405 (€308) in Canada,⁵⁵ en in Groot-Brittannië rond de £200 (€238),⁵⁶ respectievelijk £415 (€494) in een andere studie.⁵⁷

De ontwikkeling en introductie van de INR in de jaren 70 en 80 van de vorige eeuw kwam voort uit een gevoelde noodzaak tot internationale samenwerking en standaardisatie.⁵⁸ Het belang van een gestandaardiseerde test voor de behandeling van de patiënt en voor de uitwisseling van wetenschappelijke gegevens is evident. Toch blijken er tussen landen onderling en binnen landen niet alleen verschillen in de organisatie van de antistollingsbehandeling te bestaan, maar ook in de manier waarop de controle van de antistolling wordt uitgevoerd.⁵⁹

Van bijzonder belang voor de interpretatie van de klinische studies van de NOAC's zijn de resultaten met antistolling met VKA's die behaald worden in de omstandigheden waaronder zulke studies worden uitgevoerd. Die fase 3-gerandomiseerde klinische studies worden volgens een strak protocol opgezet en uitgevoerd. Verwacht mag worden dat de kwaliteit van de behandeling, zoals geëvalueerd volgens de TTR, beter zal zijn dan wat in de dagelijkse praktijk wordt gezien. Deze verwachting wordt bevestigd door een meta-analyse waaruit bleek dat de TTR's in klinische studies vergelijkbaar waren met die welke behaald worden in gespecialiseerde centra (*anti-coagulation clinics*).⁴⁶ Er is echter ook gebleken dat er binnen klinische studies een groot verschil kan zijn in de TTR tussen deelnemende centra en landen. Een analyse van de INR gegevens van een studie waarin een VKA werd vergeleken met clopidogrel plus aspirine bij boezemfibrilleren liet bijvoorbeeld zien dat de TTR per centrum varieerde van minder dan 50% tot meer dan 75%.⁶⁰ Verder werd uit de gegevens afgeleid dat de TTR minimaal tussen de 58% en 65% moest zijn voordat de VKA-behandeling betere resultaten liet zien dan de vergelijkende behandeling met clopidogrel en aspirine. Dit laat ook zien dat de meerwaarde van een nieuwe behandeling zoals die met een NOAC ten opzichte van een VKA afhangt van de kwaliteit van de controle van de antistollingsbehandeling.

Die grote variatie tussen centra en landen in kwaliteit van de antistollingsbehandeling werd ook gezien in de klinische studies met de NOAC's. Zo bleek in de RE-LY-trial, waar nader op in wordt gegaan in sectie 3.3.1, de TTR te variëren van 44% in Taiwan tot 77% in Zweden. Deze getallen zijn echter niet per definitie representatief voor de controle van de antistolling in de verschillende landen. Voor deelname aan klinische onderzoeken worden centra immers geselecteerd. Bovendien wordt strenge kwaliteitscontrole uitgeoefend. De verschillen tussen landen die gezien worden in klinische studies zijn dus niet zonder meer representatief voor de klinische praktijk in die landen.

Samenvattend kan het volgende geconcludeerd worden. Ten eerste zijn er verschillende organisatievormen waarin de controle van de antistollingsbehandeling

kan plaatsvinden. Landen, en regio's binnen landen, verschillen in de verhoudingen waarin deze vormen voorkomen en in de kosten van de controle van de antistollingsbehandeling. Uit een aantal studies blijkt dat een in antistollingscontrole gespecialiseerde dienst tot de beste resultaten leidt. Ten tweede is de kwaliteit van de controle van de antistolling zoals gemeten met de TTR een belangrijke factor die bepaalt wat de meerwaarde is van een alternatief voor de VKA-behandeling. In klinische studies is gebleken dat er een groot verschil in kwaliteit van de VKA-behandeling was. De situatie van een gerandomiseerd klinisch onderzoek is echter niet representatief voor de kwaliteit van behandeling in een land of regio.

De klinische studies naar de NOAC's

Dit hoofdstuk beschrijft de klinische ervaring met de NOAC's. Het gaat om de klinische onderzoeken die uitgevoerd werden om toestemming te krijgen het nieuwe geneesmiddel op de markt te brengen: de fase 3-gerandomiseerde klinische studies. De commissie gaat om te beginnen kort in op de opzet van de studies en beschrijft vervolgens de klinische ervaringen bij de indicatie boezemfibrilleren en de indicatie VTE. Bijlage C bevat een uitvoerig overzicht van de studies.

3.1 Registraties

Registratie voor een nieuw geneesmiddel wordt verkregen na goedkeuring door de bevoegde colleges. In Amerika is dat de FDA (Food and Drug Administration) en in Europa de EMA (European Medicines Agency). Registratie betreft meestal een duidelijk omschreven indicatie waarvoor het middel mag worden voorgeschreven. Na registratie kan een middel in aanmerking komen voor vergoeding. In Nederland besluit de minister na een daartoe ingediend verzoek over opname van een middel in het GVS (wat impliceert dat het middel vergoed wordt), en op welke wijze het vergoed wordt. De minister besluit daarover op basis van advies van de CFH van het CVZ. Een overzicht van de huidige registratiestatus en de vergoedingstatus in Nederland van de verschillende middelen is gegeven in tabel 1.

Tabel 1 Overzicht registraties en vergoedingsstatus

Middel (Producent)	FDA (USA)	EMA (EU)	CFH (NL)
Dabigatran (Boehringer Ingelheim)	Preventie beroerte en systemische embolie bij boezemfibrilleren (sinds oktober 2010) ^{61,62}	Indicatie Preventie VTE na heup of knie operatie ⁶³ Indicatie boezemfibrilleren ⁶⁴	Opgenomen in Geneesmiddelen vergoedingsstelsel (GVS) op Bijlage 2 voor indicatie Preventie VTE na heup of knie operatie ^{65,66 a}
Rivaroxaban (Bayer)	Preventie VTE na heup- of knie vervangende operaties (juli 2011) ⁶⁷ Indicatie boezemfibrilleren (november 2011) ⁶⁸	Indicatie preventie VTE na heup of knie operatie (september 2008) ⁶⁹ Indicatie boezemfibrilleren (december 2011) ^{64,69,70} Behandeling DVT en preventie recidief VTE en PE (december 2011) ^{64,69,71}	Opgenomen in GVS op Bijlage 2 voor indicatie heup of knie operatie (februari 2009) ^{72 a}
Apixaban (Pfizer/Bristol-Myers Squibb)	^b	Indicatie heup of knie operatie (mei 2011) ^{73,74}	Opgenomen op Bijlage 2 voor indicatie Preventie VTE na heup of knie operatie (oktober 2011) ⁷⁵
Edoxaban (Daiichi-Sankyo)	Nog geen	Nog geen ^c	

a Aanvankelijk op lijst 1B geplaatst, maar vanwege risico op 'off-label' gebruik verplaatst naar lijst 2.

b Heeft bij FDA de status gekregen van "priority review" voor de indicatie boezemfibrilleren. Oordeel wordt verwacht in voorjaar 2012.

c Alleen nog registratie in Japan voor indicatie knie en heup.

3.2 De opzet van de klinische onderzoeken

In het algemeen worden de fase 3-klinische onderzoeken op een gestandaardiseerde wijze gepland, opgezet en uitgevoerd. In het geval van de NOAC's zijn er echter enkele aspecten die aandacht verdienen.

Als eerste hebben dabigatran en rivaroxaban registratie verkregen voor de indicatie preventie van beroerte en embolie bij boezemfibrilleren. In beide gevallen was dat op grond van één groot, internationaal, gerandomiseerd onderzoek. Meestal verlangen de registratieautoriteiten twee grote onderzoeken per indicatie, maar de internationale registratieautoriteiten hanteren criteria volgens welke, onder voorwaarden, één grote studie ook kan volstaan. Verder waren de studie van dabigatran bij boezemfibrilleren en die van rivaroxaban bij de acute behandeling van VTE niet 'dubbelblind' opgezet. Een blind onderzoek was moeilijk uit te voeren, omdat de controlegroep immers met VKA's werd behandeld en dus regelmatig gecontroleerd moest worden. Er is wel een oplossing voor dit probleem gevonden, door het uitvoeren van 'schijn' INR controle's, en een aantal

studies was wel dubbelblind. Verder zijn de studies dus uitgevoerd met een controlegroep die een ‘actieve’ behandeling kreeg. De mensen in de controlegroep kregen de behandeling die op dat moment als de beste optie werd gezien. In het geval van boezemfibrilleren is, bij matig tot sterk verhoogd risico op beroerte, behandeling met VKA’s de standaardbehandeling. Vanwege de vergelijking met actieve behandeling, en de verwachting dat de werkzaamheid van het nieuwe middel niet groter zou zijn maar dat er wellicht gezondheidswinst behaald zou worden door grotere veiligheid en groter gebruikersgemak, was ook de statistische analyse gericht op aantonen van gelijkwaardigheid. Er hoefde dus niet aangetoond te worden dat het nieuwe middel beter was. Volgens deze studieopzet (*non-inferiority design*) mogen de uitkomsten van de vergelijking ongunstiger zijn bij het nieuwe middel, maar niet meer dan een van tevoren aangegeven grens (de ‘*non-inferiority margin* van het 95% betrouwbaarheidsinterval’).⁷⁶⁻⁷⁸

3.3 Boezemfibrilleren

Deze paragraaf geeft een overzicht van de toe nu toe gepubliceerde studies voor de indicatie boezemfibrilleren. Alle onderzoeken hadden betrekking op patiënten met niet-valvulair boezemfibrilleren met een verhoogd risico (CHADS₂ score van minimaal 1). Alleen de belangrijkste uitkomsten worden genoemd. Een uitgebreider overzicht van de resultaten is te vinden in bijlage C.

3.3.1 Dabigatran: RE-LY

De studie waarmee dabigatran in Europa registratie heeft gekregen is de zogenoemde RE-LY studie. In totaal 18.113 patiënten in 44 landen werden in de studie opgenomen waarbij het lot bepaalde of iemand dabigatran in een dosis van 2 x 150 mg per dag, dabigatran in een dosis van 2 x 110 mg per dag, of warfarine kreeg.⁷⁹ De drie groepen werden twee jaar gevolgd (mediaan) en na die periode werden de uitkomsten vergeleken. Er waren twee soorten uitkomsten van tevoren gedefinieerd om als maatstaf voor de vergelijking te dienen, waarvan het doel was aan te tonen dat dabigatran noninferieur is aan VKA’s. Als criterium voor de werkzaamheid gold hoeveel mensen een beroerte of een embolie kregen; als criterium voor de veiligheid hoeveel mensen een ernstige bloeding kregen (voor een overzicht van de uitkomsten, zie tabel 7 in bijlage C). Uit de statistische analyse van de uitkomsten concludeerden de auteurs van het artikel waarin de resultaten werden gepubliceerd dat dabigatran 2 x 150 mg in werkzaamheid superieur was, met een relatief risico van 0,66 (betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,53-0,82); wat betreft veiligheid was er geen significant verschil: 0,93 (0,81-

1,07).⁷⁹ Ook overleden er minder mensen, maar dat verschil was niet statistisch significant. Verder was van belang dat het aantal hersenbloedingen bij de dabigatran-gebruikers ruim de helft minder was (0,30% per jaar versus 0,74% per jaar; relatief risico 0,40 (0,27-0,60)) dan bij de VKA-gebruikers. Daar staat tegenover dat meer gastro-intestinale bloedingen werden gezien (1,51% per jaar versus 1,02% per jaar, relatief risico 1,50 (1,19-1,89)). Ook vonden er significant meer hartinfarcten plaats onder de dabigatran gebruikers (0,74% per jaar versus 0,53% per jaar; $p=0,049$). In een latere update van de follow-up bleek dit net niet meer statistisch significant te zijn.⁸⁰ Bovendien was er geen verschil als alle *cardiac events* (inclusief instabiele angina pectoris, interventies als PCI, en plotse hartdood) werden meegewogen.⁸⁶ Een recente meta-analyse door Uchino et al. concludeerde echter dat er duidelijk aanwijzingen zijn voor een hogere incidentie van hartinfarcten bij dabigatran-gebruikers dan bij VKA-gebruikers.⁸¹ Dit kan er dus op wijzen dat dabigatran minder bescherming biedt tegen een myocardinfarct dan VKA's, waarvan deze bescherming bekend is.⁸²

De resultaten voor de lagere dosis (2 x daags 110 mg) lagen tussen die van de hogere dosering en VKA's en leidden tot de conclusie dat dabigatran in deze dosis noninferieur was aan VKA's. De FDA heeft besloten alleen de 150 mg dosering te registreren omdat analyses van de RE-LY-studie geen subgroep identificeerden die baat zou hebben bij de lagere dosering ten opzichte van de hogere. Daarnaast beval de FDA het op de markt brengen aan van tabletten van 75 mg, voor dosering van tweemaal daags 75 mg aan mensen met ernstige nierfunctiestoornissen, een groep die uitgesloten was van deelname aan de studie.⁸³

Naast deze hoofdpublicatie is er ook een nadere analyse van dezelfde gegevens gepubliceerd door Wallentin en collega's.⁸⁴ Een centrale vraag daarbij was of er verschil was in de resultaten als gekeken werd naar de kwaliteit van zorg, afgemeten aan de TTR. De gemiddelde TTR per patiënt was 64,4%. De uitkomsten hingen samen met TTR kwartiel: meer beroertes en embolieën, al naar gelang de TTR lager was, maar wat betreft bloedingen was er niet een duidelijk verband. Echter, omdat de TTR niet alleen afhangt van de kwaliteit van zorg maar ook van een aantal kenmerken van de patiënt, die op hun beurt ook weer het effect van dabigatran beïnvloeden, kan er op basis van individuele TTR-waardes (iTTR) geen valide vergelijking gemaakt worden. Wallentin en collega's berekenden daarom gemiddelde TTRs per deelnemend centrum (cTTRs), de basis voor de randomisatieprocedure. Als ervan wordt uitgegaan dat per centrum patiëntengroepen niet erg veel van elkaar verschillen in verdeling wat betreft patiëntkenmerken zou de cTTR een goede maat van kwaliteit van zorg zijn. Er bleek een groot verschil te zijn in de gemiddelde TTR's per centrum en per land, variërend van 44% in Taiwan tot 77% in Zweden. Uit de analyse bleek dat de

werkzaamheid verschilde naar gelang de cTTR. Oplopend per kwartiel van ‘slechter’ naar ‘beter’, waren de *hazard ratio*'s voor het primaire eindpunt (beroerte of systemische embolus): 0,57 (0,37-0,88), 0,50 (0,33-0,77), 0,69 (0,44-1,09), 0,95 (0,61-1,48). Bij de beste helft van de centra was dus geen sprake meer van superioriteit. De auteurs concludeerden dat de kwaliteit van zorg invloed heeft op de mate waarin de NOAC's voordelen bieden: ‘these results show that local standards of care affect the benefits of use of new treatment alternatives’.

Een subgroep die bijzondere aandacht verdient betreft de patiënten die een eerdere beroerte of een TIA hebben gehad, wat het geval is bij ongeveer 30% van alle beroertes.⁸⁵ Niet alleen is het risico op een (nieuwe) beroerte groter bij deze patiënten, zoals tot uiting komt in de CHADS₂ score, maar ook hebben ze een verhoogd risico op intracranieële bloedingen en zijn de beroertes over het algemeen ernstiger dan eerdere beroertes. Bovendien is bij een deel van deze patiënten VKA-gebruik moeilijk vanwege de schade ten gevolge van de beroerte. Een aparte analyse bij de groep patiënten in de RE-LY-studie met een eerdere beroerte of TIA (3.623 van de 18.113 deelnemers) liet resultaten zien die vergelijkbaar waren met de resultaten bij mensen zonder een eerdere beroerte of TIA.⁸⁶ Patiënten met een TIA of beroerte in de twee voorafgaande weken waren echter uitgesloten van deelname, zodat de studie slechts beperkt inzicht biedt in de effectiviteit in de acute fase na een beroerte (gedefinieerd als de eerste 90 dagen na een beroerte⁸⁵).

De American College of Chest Physicians 2012 richtlijn beveelt dabigatran aan boven VKA's, met een recommendatieniveau 2B.²⁷ Dit betekent een ‘zwakke aanbeveling’ (*weak recommendation*) met bewijs van matige kwaliteit (*moderate-quality evidence*).

3.3.2 Rivaroxaban: ROCKET-AF

De ROCKET-AF was een dubbelblinde studie onder 14.264 patiënten in 45 landen, waarbij de patiënten die rivaroxaban kregen (20 mg per dag) ook ‘gemonitord’ werden met schijncontroles. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was hetzelfde als in de RE-LY studie. De ‘non-inferioriteitsconditie’ werd ruim gehaald. Superioriteit werd echter niet aangetoond: de *hazard ratio* bij de mensen die rivaroxaban kregen, berekend op basis van ‘*intention-to-treat*’, was 0,88 (0,74-1,03). Wat betreft de veiligheid was er geen verschil in het optreden van bloedingen (ernstige bloedingen of klinische relevante kleinere bloedingen): de *hazard ratio* was 1,03 (0,96-1,11). Ook bij rivaroxaban werden echter significant

minder intracranieële bloedingen gezien (0,5% versus 0,7%; *hazard ratio* 0,67 (0,47-0,93), $p=0,02$).

De gemiddelde TTR in de ROCKET-AF was met 55% aanzienlijk lager dan de 64,4%, in de RE-LY-studie.⁸⁷

Met de gegevens van deze studie is eveneens een aparte analyse gedaan voor de patiënten die al een beroerte of TIA hadden doorgemaakt.^{85,88} In overeenstemming met de gemiddeld veel hogere CHADS₂ score onder de deelnemers van deze studie vergeleken met de RE-LY studie (en de ARISTOTLE studie, hieronder besproken), was de groep met een doorgemaakte beroerte of TIA veel groter dan die in de RE-LY-trial. Ook in dit geval waren de resultaten vergelijkbaar met die bij patiënten zonder eerdere beroerte of TIA.

3.3.3 Apixaban: ARISTOTLE

Ook apixaban is in een dubbelblind fase 3-klinisch onderzoek, de ARISTOTLE-studie, vergeleken met VKA's, in een dosis van 5 mg twee keer per dag.⁸⁹ Er werden 18.201 patiënten geïnccludeerd die 1,8 jaar (mediaan) gevolgd werden. Het primaire werkzaamheidseindpunt van beroerte (ischemisch of hemorragisch) of systemische embolie, trad significant minder op in de groep mensen die behandeld werden met apixaban dan in de met VKA's behandelde groep, met een *hazard ratio* van 0,79 (0,66-0,95). Ook het veiligheidseindpunt van ernstige bloedingen (*major bleeding*) trad significant minder op in de met apixaban behandelde groep, met een *hazard ratio* van 0,69 (0,60-0,80). Ten slotte werd ook een significant lagere sterfte gezien met een *hazard ratio* van 0,89 (0,80-0,99).

In de publicatie van de resultaten van de studie werd ook een subgroepenanalyse gepresenteerd waarin onder andere is onderzocht of er verschil in effecten was bij mensen zonder of met een voorgeschiedenis van een eerdere beroerte of TIA. De statistische test daarvoor was negatief (geen verschil). In een andere klinische studie, de AVERROES-trial, zijn werkzaamheid en veiligheid van apixaban ook onderzocht bij patiënten met een eerdere beroerte of TIA.^{79,85} Daarbij ging het om mensen die ongeschikt werden geacht voor behandeling met VKA's, wat een andere (maar daarom nog niet minder belangrijke) indicatie is dan die waarvoor dabigatran en rivaroxaban registratie hebben verkregen.

3.3.4 Edoxaban: ENGAGE AF-TIMI 48

Werkzaamheid en veiligheid van edoxaban worden onderzocht in de ENGAGE AF-TIMI 48 studie.⁹⁰ Daar zijn nog geen resultaten van gepubliceerd.

3.3.5 Overzicht

Tabel 2 geeft een beknopt overzicht van de resultaten van de klinische studies. Een uitgebreider overzicht is in tabel 7 van bijlage C te vinden.

Tabel 2 Werkzaamheid en veiligheid ten opzichte van VKA's bij boezemfibrilleren.

Middel	Studie	Werkzaamheid ^a	Veiligheid ^a
dabigatran ^b	RE-LY	0,66 (0,53-0,82)	0,93 (0,81-1,07)
rivaroxaban	ROCKET-AF	0,88 (0,74-1,03)	1,03 (0,96-1,11)
apixaban	ARISTOTLE	0,79 (0,66-0,95)	0,69 (0,60-0,80)
edoxaban	ENGAGE AF-TIMI 48	-	-

a Werkzaamheid en veiligheid zijn weergegeven als relatieve risico's (*hazard ratio's*, met 95% betrouwbaarheidsintervallen) van het nieuwe middel versus VKA's voor de primaire eindpunten van de klinische studies.

b Voor dabigatran zijn alleen de resultaten weergegeven voor de dosering van 150 mg 2 keer per dag.

3.4 Veneuze trombose en longembolie

In deze paragraaf worden alleen de studies samengevat waarvan de resultaten gepubliceerd zijn. De studies waarvan de resultaten tot op heden uitsluitend gepresenteerd zijn op congressen worden genoemd maar verder niet besproken. Een onderscheid wordt gemaakt tussen de 'acute' behandeling van VTE, de eerste maanden, en een voortgezette behandeling na die periode. De meeste klinische studies bestaan uit een deel dat de acute behandeling evalueert en een vervolgstudie die de voortgezette behandeling betreft. De studies die betrekking hadden op de acute behandeling werden opgezet volgens een *non-inferiority design* in vergelijking met VKA; de studies naar voortgezette behandeling waren opgezet als superioriteit studies ten opzichte van placebo, of noninferioriteitsstudie ten opzichte van VKA.

3.4.1 Dabigatran: RE-COVER, RE-COVER2, RE-MEDY en RE-SONATE

De waarde van dabigatran voor de acute behandeling van VTE ten opzichte van VKA's is onderzocht in de RE-COVER studie.⁹¹ In de dubbelblinde studie onder 2.539 patiënten met acute VTE werden de patiënten gedurende zes maanden behandeld met 2 keer daags 150 mg dabigatran, na eerste vijf tot tien dagen behandeld te zijn met enoxaparine. Het primaire eindpunt wat betreft werkzaamheid was optreden van VTE of daarmee samenhangende sterfte. Dit deed zich voor bij 2,4% van de patiënten die met dabigatran werden behandeld, versus

2,1% in de controlegroep, een *hazard ratio* van 1,10 (0,65-1,84), waarmee dabigatran noninferieur werd bevonden. Het primaire eindpunt voor veiligheid, ernstige bloedingen (*major bleeding*), deed zich voor bij 1,6% van de dabigatran-gebruikers, versus 1,9% in de controlegroep, een *hazard ratio* van 0,82 (0,4-1,48). Er was geen significant verschil in sterfte.

Hoewel met deze studie werd aangetoond dat dabigatran voor deze indicatie noninferieur was aan VKA's, is op verzoek van de FDA een tweede studie gestart.⁹² Reden hiervoor was dat het door het lage aantal geobserveerde *events* niet goed mogelijk was subgroup analyses uit te voeren. Bovendien is het niet onwaarschijnlijk dat de FDA vraagtekens zette bij de hoge bovengrenzen van de betrouwbaarheidsintervallen (1,84, respectievelijk 1,48), waarbij de kans op een mogelijk slechter resultaat te groot werd geacht. De RE-COVER 2-studie was identiek van opzet. De resultaten zijn onlangs gepresenteerd op het jaarlijkse congres van de American Society of Hematology in december 2011.⁹³ Het werkzaamheidseindpunt deed zich voor bij 2,4% in de dabigatran-groep, versus 2,2% in de controlegroep, een wederom noninferieure *hazard ratio* van 1,08 (0,64-1,80); de *hazard ratio* voor het veiligheidseindpunt was 0,69 (0,36-1,32). Er is echter nog geen publicatie.

De werkzaamheid en veiligheid van dabigatran bij voortgezette behandeling zijn onderzocht in de RE-SONATE- en de RE-MEDY-studie. In de RE-SONATE-studie werden bijna 1.500 patiënten na zes tot achttien maanden 'gewone behandeling' gerandomiseerd naar zes maanden vervolgbehandeling met placebo of dabigatran (2 x 150 mg). In de RE-MEDY-studie werden bijna 3.000 patiënten na drie tot twaalf maanden 'gewone' behandeling, gerandomiseerd naar zes tot zesendertig maanden vervolgbehandeling met dabigatran (2 x 150 mg) of VKA's. Voorlopige resultaten van deze studies zijn onlangs gepresenteerd (eind juli 2011) in Kyoto op het tweejaarlijkse congres van de International Society on Thrombosis and Haemostasis. Uit de vergelijking met placebo (RE-SONATE) kwam een sterk werkzaamheidseffect van behandeling naar voren: het primaire eindpunt van een recidief VTE deed zich voor bij 0,4% in de dabigatran arm, versus 5,6% in de controlegroep, wat overeenkwam met een *hazard ratio* van 0,08 (0,02-0,25), ofwel een risicoreductie van 92%. Het risico op ernstige bloedingen was groter (0,39% versus 0%; betrouwbaarheidsinterval *hazard ratio*: 0,04-1,05).⁹⁴ De vergelijking met warfarine in de RE-MEDY-studie resulteerde in het optreden van het primaire eindpunt van een recidief VTE bij 1,8% in de dabigatran groep versus 1,3% in de warfarine groep, wat overeenkwam met een *hazard ratio* van 1,44 (0,78-2,64), die binnen de statistische grenzen voor noninferioriteit viel. Ernstige bloedingen deden zich voor bij 0,9% van de mensen die

dabigatran gebruikten, versus 1,8% bij de warfarine gebruikers, een *hazard ratio* van 0,52 (0,27-1,01). Er werden statistisch significant meer hartinfarcten gezien in de met dabigatran behandelde groep.⁹⁵ Ook voor deze twee studies geldt dat er nog geen officiële publicatie is verschenen.

3.4.2 Rivaroxaban: EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE en EINSTEIN Extension

Ook met rivaroxaban zijn fase 3-klinische studies gedaan naar de werkzaamheid en veiligheid zowel bij acute als bij voortgezette behandeling. De EINSTEIN-DVT-trial was een niet geblindeerde (*open label*) studie waarbij 3.449 patiënten met acute DVT (geen symptomatische longembolie) gerandomiseerd werden naar rivaroxaban (15 mg 2 dd voor 3 weken, gevolgd door 20 mg 1 dd) of VKA's (met subcutane enoxaparine gedurende de eerste dagen), voor drie maanden, zes maanden, of twaalf maanden.⁹⁶ Bijzonder aan de studie was dat de mensen die met rivaroxaban behandeld werden in de beginfase niet met enoxaparine werden behandeld, zoals in de dabigatran-studies. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid, recidief VTE, deed zich voor bij 2,1% in de rivaroxaban-groep versus 3,0% in de controlegroep. De *hazard ratio* van 0,68 (0,44-1,04) kwalificeerde duidelijk als noninferieur. Het primaire eindpunt voor veiligheid was het optreden van een ernstige bloeding of een klinisch relevant geachte kleine(re) bloeding. Dit eindpunt werd even vaak gezien in beide groepen (8,1%), overeenkomend met een *hazard ratio* van 0,97 (0,76-1,22).

De EINSTEIN-PE trial was vrijwel identiek opgezet als de EINSTEIN-DVT, met als verschil dat het criterium voor deelname een longembolie (met symptomen) was in plaats van een DVT. Er waren 4.832 deelnemers, waarvan 2.419 rivaroxaban kregen (ook weer zonder tijdelijke enoxaparine), en 1.413 VKA's, de eerste dagen in combinatie met enoxaparine. Het primaire werkzaamheidseindpunt van 'eerste recidief VTE' trad op bij 2,1% in de rivaroxaban-groep versus 1,8% in de controlegroep, een *hazard ratio* van 1,12 (0,75-1,68). Het primaire veiligheidseindpunt van het optreden van een ernstige of klinisch relevante bloeding deed zich voor bij 10,3% van de rivaroxaban-gebruikers versus 11,4% in de controlegroep, een *hazard ratio* van 0,90 (0,76-1,07).

De dubbelblind opgezette EINSTEIN-Extension studie includeerde 1.196 patiënten, voor een deel participanten in de EINSTEIN-DVT studie, die zes tot twaalf maanden met rivaroxaban of VKA's waren behandeld voor DVT. De patiënten werden gerandomiseerd naar zesendertig maanden voortgezette behandeling of placebo.⁹⁶ De eindpunten voor werkzaamheid waren hetzelfde als in de EINSTEIN-DVT en EINSTEIN-PE studie, maar voor veiligheid was nu alleen het optreden van een ernstige bloeding primair eindpunt. Het werkzaam-

heidseindpunt deed zich voor bij 1,3% in de rivaroxaban-groep versus 7,1% in de placebogroep, een *hazard ratio* van 0,18 (0,09-0,39) duidelijk ten voordele van rivaroxaban. Bij de rivaroxaban gebruikers traden meer bloedingen op (in totaal 4 (0,7%) ten opzichte van 0 in de placebo groep).

In de studie naar voortgezette behandeling waarin een vergelijking werd gemaakt met placebo was vooral ook een gecombineerd eindpunt interessant, gedefinieerd als ‘netto gezondheidswinst’ (*net clinical benefit*): het optreden van hetzij het primaire eindpunt van werkzaamheid, hetzij het primaire eindpunt van veiligheid. Immers, bij voortgezette behandeling is momenteel de belangrijkste vraag of de risico’s van behandeling opwegen tegen de risico’s van geen antistolling; in Amerika is men geneigd de antistolling langdurig voort te zetten, terwijl men in Europa terughoudender is. In de EINSTEIN-Extension studie was de *hazard ratio* voor het optreden van het ‘netto gezondheidswinst eindpunt’ 0,28 (0,15-0,53). Met andere woorden: de behandeling bood in deze studie duidelijk voordelen.

3.4.3 Apixaban en edoxaban

De studies voor apixaban en edoxaban zijn nog niet afgerond. Het gaat om de AMPLIFY en AMPLIFY-extension studies voor apixaban, en de Hokusai studie voor edoxaban.

3.4.4 Overzicht

De resultaten voor de klinische studies naar de acute behandeling van VTE zijn samengevat in tabel 3 hieronder.

Tabel 3 Werkzaamheid en veiligheid bij acute behandeling van VTE

Middel	Studie	Werkzaamheid ^a	Veiligheid ^a
dabigatran	RECOVER	1,10 (0,65-1,84)	0,82 (0,45-1,48)
	RECOVER 2	-	-
rivaroxaban	EINSTEIN-DVT	0,68 (0,44-1,04)	0,97 (0,76-1,22)
	EINSTEIN-PE	1,12 (0,75-1,68)	0,90 (0,76-1,07)
apixaban	AMPLIFY	-	-
edoxaban	Hokusai	-	-

a Werkzaamheid en veiligheid zijn weergegeven als relatieve risico’s (*hazard ratio*’s, met 95% betrouwbaarheidsintervallen) van het nieuwe middel versus VKA’s voor de primaire eindpunten van de klinische studies.

3.5 Conclusies over de werkzaamheid en veiligheid van de NOAC's

Ten aanzien van de indicatie boezemfibrilleren oordeelt de commissie dat dabigatran, in de dosering van 150 mg 2 dd, rivaroxaban en apixaban minstens even werkzaam en even veilig zijn als VKA's in de context van de gepubliceerde studies. Dabigatran is mogelijk zelfs werkzamer dan VKA-behandeling – een oordeel hierover wordt echter bemoeilijkt door het verschil in kwaliteit van de VKA-monitoring en -dosering in de controle groep. Apixaban lijkt effectiever en veiliger dan VKA's. Verder is belangrijk dat de NOAC's tot minder intracraniele bloedingen leiden. Gastro-intestinale bloedingen komen echter vaker voor. Het risico op myocardinfart lijkt verhoogd bij dabigatran-gebruik ten opzichte van VKA-gebruik.

Onduidelijkheid bestaat er nog over de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met een recente beroerte of TIA. Enerzijds waren de aantallen patiënten bij wie dit het geval was relatief klein in de klinische studies; anderzijds was deze categorie gedeeltelijk van deelname uitgesloten en waren de relevante klinische gebeurtenissen (TIA/beroerte), en het tijdsverloop tussen *event* en start van de behandeling, voor deze onderzoeksvraag niet scherp genoeg gedefinieerd.

Ten aanzien van de indicatie VTE oordeelt de commissie dat in de context van de gepubliceerde klinische studies in de acute behandeling van VTE dabigatran en rivaroxaban even werkzaam en even veilig zijn als VKA's. Een belangrijk voordeel van rivaroxaban, is dat niet initieel behandeld hoeft te worden met laagmoleculairgewichtheparines (LMWH).

Effectiviteit en veiligheid in de dagelijkse praktijk

De ervaring met de NOAC's in de praktijk is gering vergeleken bij de halve eeuw ervaring met de behandeling met VKA's. Verder mag een gecontroleerd klinisch onderzoek nooit zonder meer worden opgevat als representatief voor de dagelijkse praktijk, en dat geldt zeker ook voor deze risicovolle vorm van medicatie. Daarnaast zijn er nog enkele problemen die de veiligheid betreffen die inherent zijn aan de NOAC's. In dit hoofdstuk gaat de commissie nader in op aspecten van de NOAC's die nauwkeurig in kaart gebracht dienen te worden voordat gebruik ervan grootschalig kan worden.

4.1 Hoe representatief waren de klinische onderzoeken?

Klinische onderzoeken verschillen in belangrijke opzichten van de 'gewone' dagelijkse praktijk. De groep patiënten in een fase 3-gerandomiseerde klinische studie (*randomised clinical trial*(RCT)) is nooit geheel representatief voor de doelgroep waarvoor de therapie bedoeld is. Dat komt ten eerste doordat deelname aan een klinisch onderzoek een zekere 'motivatie' vergt, en ten tweede doordat voor deelname aan een *trial* strengere uitsluitingscriteria worden gehanteerd dan voor de toepassing in de praktijk. In het geval van anticoagulantia betekent dat in het bijzonder dat patiënten met een verhoogde bloedingsneiging van deelname worden uitgesloten, dus juist die patiënten die het hoogste risico lopen op complicaties van de medicatie.⁹⁷

Uit ervaringen in andere landen waar de NOAC's al geïntroduceerd zijn blijkt dat er zorgen bestaan over de veiligheid in de dagelijkse praktijk van het voorschrijven. Zo zijn er veel meldingen van bloedingen in landen waar de middelen al iets langer op de markt zijn.⁹⁸ Omdat ook VKA's bloedingen veroorzaken is het moeilijk om te beoordelen of het aantal bloedingen reden tot ongerustheid is.⁹⁸ In ieder geval heeft de Amerikaanse FDA aangekondigd extra voorzichtigheid te betrachten.⁹⁹ Verder is er in de vakliteratuur een aantal gevallen beschreven die tot vragen over de veiligheid hebben geleid. Daarbij speelt onder andere een rol het ontbreken van een antidotum in noodsituaties.¹⁰⁰ Ook de onbekendheid met de effecten van de NOAC's in specifieke klinische situaties, zoals de acute behandeling van een beroerte, is aanleiding voor twijfel.¹⁰¹⁻¹⁰³

Een tweede belangrijke reden om kritisch te kijken naar de representativiteit van de klinische onderzoeken is in het bijzonder relevant voor de situatie in Nederland. Bij de beschrijving van de RCT is al genoemd dat er een groot verschil was in TTR-percentages tussen centra en landen. Een betere kwaliteit van controle van de antistollingsbehandeling betekent dat 'de lat hoger ligt' voor een nieuw middel om even goed of beter te zijn. Als wordt aangenomen dat in Nederland de controle van de antistollingsbehandeling van goede kwaliteit is als gevolg van het landelijk dekkende systeem van trombosediensten, zou dat kunnen betekenen dat de vergelijking in Nederland minder gunstig uitpakt voor de NOAC's, zowel gemeten aan klinische eindpunten als aan de kosteneffectiviteit. Een extrapolatie naar de specifieke situatie in Nederland zou dus wenselijk zijn. Een directe vergelijking van de kwaliteit van de controle van de antistollingsbehandeling tussen de klinische onderzoeken en de Nederlandse trombosediensten is echter moeilijk.

De commissie heeft zich beraden over de mogelijkheden van een extrapolatie naar de specifiek Nederlandse situatie. Deze exercitie leidde tot de volgende overwegingen.

- Het VKA-regime in de klinische studies week af van wat in Nederland gebruikelijk is. Afgezien van het gebruik van fenprocoumon of acenocoumarol in plaats van warfarine, is de gedefinieerde therapeutische range in Nederland breder (2-3,5 versus 2-3 in de RCT's). Dat maakt het moeilijk om TTR's in Nederland, als benadering voor de kwaliteit van de behandeling, te vergelijken met die in de RCT's. Om de Nederlandse data opnieuw te analyseren met de breedte 2-3 als uitgangspunt is niet valide, omdat het monitoren zelf was gericht op een ander streefgebied. Een alternatief is om te kijken naar uitkomsten van de behandeling, in het bijzonder het optreden van ernstige bloedingen of beroertes. De daaruit afgeleide incidentieschattingen zouden dan vergeleken kunnen worden met die in de warfarinegroep in de RCT's. Er

is een studie beschikbaar die inzicht biedt in de uitkomsten bij antistollingsbehandeling in Nederland.⁷ Vergelijking van de incidentie-cijfers in die studie met die van de VKA-armen in de RCT's, suggereert dat het NL-VKA-regime beter is dan dat van de RCT's en dat het verschil ten gunste van de NOAC's kleiner zou kunnen zijn, of zou kunnen verdwijnen. Zo was in de Nederlands studie de incidentie van ernstige bloedingen bij mensen met boezemfibrilleren behandeld met VKA 2,9 (2,3-3,5) per 100 patiëntjaren.⁷ Dat is laag zelfs in vergelijking met de schatting van 3,11 voor het beste (vierde) cTTR kwartiel in de RE-LY-studie.⁸⁴ Voor het werkzaamheidseindpunt was dit in de Nederlandse studie 1,4 (1,0-1,9) (inclusief myocardinfarct), overeenkomend met een waarde tussen die voor het derde (1,51) en het vierde (1,34) beste kwartiel (exclusief myocardinfarct) in de RE-LY-studie.

- Tegen deze vergelijking zijn echter belangrijke methodologische bezwaren aan te voeren. Zo hangen de uitkomsten niet alleen af van de TTR, maar ook van het basisrisico van de behandelde populatie. Omgekeerd is ook het laatste weer een determinant van de TTR.

De commissie concludeert dat de middelen in de context van de klinische studies hun meerwaarde hebben bewezen. Er blijft echter onzekerheid bestaan over hun meerwaarde ten opzichte van de behandeling met VKA's in de vigerende Nederlandse praktijk.

4.2 Couperen van de antistolling

In geval van nood, zoals een ongeval of de noodzaak van een spoedoperatie, kan de werking van VKA's ongedaan worden gemaakt door toediening van vitamine K (werkt langzaam) of ProtrombineComplexContraat (PCC, werkt direct).

Op dit moment zijn er nog geen geregistreerde middelen waarvan vaststaat dat ze de werking van de NOAC's snel en adequaat kunnen couperen. De enige mogelijkheden nu zijn stoppen met de medicatie, of in het geval van dabigatran eventueel dialyse, maar die methodes zijn niet afdoende in alle gevallen.

Wel is het zo dat onderzoek wordt gedaan naar mogelijke antidota. PCC dat ook gebruikt wordt om het antistollingseffect van VKA's te couperen is een serieuze kandidaat. PCC bevat de vier stollingsfactoren factor II, factor VII, factor IX en factor X in hoge concentratie. In theorie zou het concentraat de remmers van de stolling (dabigatran, rivaroxaban, en andere) kunnen 'verdringen'. In een kleine studie met gezonde proefpersonen is gebleken dat het effect van rivaroxaban als gemeten met stollingstesten onmiddellijk gecoupeerd kan worden met PCC, maar niet dat van dabigatran.¹⁰⁴ Het feit dat de uitslag van een stollingstest

weer terugkeert binnen de normaalwaarden betekent echter nog niet dat een bloeding ook stopt, of dat de stolling in het lichaam weer normaal is. Meer onderzoek is nodig om vast te stellen of behandeling met PCC in een klinische setting van nut is.

Afgezien van het probleem van het couperen van de antistolling kan het ook gebeuren dat iemand dabigatran of rivaroxaban om een of andere reden niet verdraagt en moet overgaan op VKA's. Omdat het ongeveer vijf dagen duurt voor het effect van VKA's voldoende is en ondertussen de NOAC het lichaam moet verlaten is er een strategie nodig om die overgang goed te doen verlopen. Daarover bestaat nog geen consensus, hoewel er wel aanbevelingen zijn gedaan.¹⁰⁵ In ieder geval is hiervoor expertise vereist. Omgekeerd dient ook de omschakeling van VKA's naar NOAC's zorgvuldig te geschieden.

4.3 Testen van het effect

Een goed gevalideerde en routinematig te gebruiken test zoals de INR bij gebruik van VKA's die het antistollingseffect van de NOAC's meet is op dit moment niet beschikbaar. Er zijn echter wel tests beschikbaar die inzicht geven in het antistollingseffect.

Voorbeelden van tests waarmee het effect van dabigatran gemeten kan worden zijn de ecarine stollingstijd, de trombinetijd, en een commerciële test, *The Hemoclot® diluted Thrombin Inhibitor assay* (Hyphen BioMed, Neuvile-sur-Oise, Frankrijk). Ook de routinematig gebruikte *activated partial thromboplastin time* (aPTT) is een optie. Bij patiënten die therapeutische doses dabigatran gebruiken is de aPTT anderhalf tot twee keer verlengd. Bij hogere doseringen wordt deze test echter ongevoelig en correleert niet meer met de plasmaspiegel dabigatran.^{106,107} Bij gebruik van rivaroxaban is de protrombine tijd verlengd. Er is zelfs een lineaire dosis-responsrelatie. De coëfficiënt daarvan hangt echter af van het specifieke reagens dat gebruikt wordt en moet dus eerst gekalibreerd worden, net zoals dat voor de meting van het VKA-effect op de protrombine tijd gebeurt door middel van de INR.^{105,108} Ook kan een aangepaste anti-factor Xa-test gebruikt worden zoals die waarmee de activiteit van heparine wordt gemeten. Als het echter gaat om een nauwkeurige schatting van de hoeveelheid rivaroxaban in het bloed is een speciaal voor rivaroxaban ontwikkelde (gekalibreerde) test nodig. Ten slotte kunnen de concentraties van rivaroxaban en dabigatran direct in het plasma gemeten worden. Hiervoor zijn al commerciële tests beschikbaar.¹⁰⁵

Er zijn dus wel testen die het effect van de NOAC's kunnen meten, maar die zijn (nog) niet gangbaar in de huidige 24-uurs diagnostiek. Bovendien is er geen

test die geschikt is voor alle NOAC's en behoeft ieder middel een eigen test. Daarmee is de mogelijkheid tot monitoren van de behandeling (voorlopig) praktisch niet haalbaar. Ook al lijkt het dat routinematig monitoren bij de NOAC's niet nodig is, er zijn genoeg situaties denkbaar waarin het wel wenselijk zou zijn om de status van de stolling te meten, bijvoorbeeld bij therapiefalen, bij bloedingen, voor operatieve ingrepen of wanneer een patiënt verward is en niet weet of hij zijn medicatie goed heeft ingenomen.

Zoals hierboven genoemd, is het wel mogelijk om de concentratie van het middel te meten in het bloed. Als er voldoende gegevens zouden zijn over het precieze verband tussen concentratie en effect op de stolling zou het in principe mogelijk zijn te bepalen of iemand 'goed is ingesteld'. Daar is echter ook voor nodig dat aangetoond wordt welk verband deze concentraties hebben met de mate van antistolling en hoe deze gerelateerd zijn aan relevante klinische eindpunten, zoals recidief trombose of bloedingen. Vooralsnog ontbreken zulke gegevens of worden door de producent niet ter beschikking gesteld.

Er wordt verder onderzoek gedaan naar methoden om het effect van de NOAC's gestandaardiseerd te kwantificeren.

4.4 Geen controle van de antistolling: therapietrouw en verantwoord voorschrijven

Uit een aantal onderzoeken is gebleken dat een groot deel van de mensen die bijvoorbeeld cholesterolverlagers of bloeddrukverlagers voorgeschreven hebben gekregen vrij snel stopt met het innemen van de pillen. Zo bleek een half jaar na start met statine-therapie ruim een derde tot de helft van de mensen al gestopt te zijn met de medicatie.^{58,109} In een Nederlandse studie is gevonden dat van de mensen die startten met een statine na twee jaar nog 47% van de mensen het middel gebruikte.¹¹⁰ Zelfs van mensen die statines krijgen voorgeschreven na een beroerte is na een jaar 40% gestopt.¹¹¹ Ook lijkt slechts 50-70% van de mensen bloeddrukverlagers op de lange termijn op adequate wijze in te nemen.^{112,113} Een Nederlandse studie liet zien dat van de mensen die een bloeddrukverlager kregen voorgeschreven na een jaar ruim 40% was gestopt met medicatiegebruik.¹¹⁴

In het geval van bloeddrukverlagers en statines zullen de gevolgen van inadequate medicijngebruik niet onmiddellijk zichtbaar zijn in sterk verhoogde sterftecijfers. Dat ligt echter anders bij de antistollingsmedicatie. Gezien de ernstige en directe gevolgen mag misschien worden aangenomen dat de 'spontane' therapietrouw beter zal zijn dan bij de eerdergenoemde klassen geneesmiddelen. Het gaat daarbij zowel om het voortzetten van de behandeling (persistentie) als het met de juiste frequentie en op de juiste tijden innemen van de medicatie (adherentie).

Toch is bij een deel van VKA-gebruikers de adherentie aan de medicatie ook niet optimaal. Dat is gebleken uit enkele studies waarbij gebruik is gemaakt van een ‘elektronische pillendoos’ die elke opening van de doos registreert. Telling van het aantal dagen dat pillen niet werden ingenomen liet zien dat gemiddeld 21% van de dagen werd overgeslagen.^{115,116} Ook hing gebrekkige adherentie samen met veel variatie in de INR-waardes.^{115,117}

Tot nu toe is het bezoek aan de trombosedienst steeds een goed hulpmiddel en een stimulans geweest om de therapietrouw te bevorderen. Niet alleen blijkt uit de gemeten INR-waardes of de patiënt zijn medicatie op adequate wijze heeft genomen, maar ook is het gevoel begeleid te worden voor veel patiënten een goede motivatie. Bovendien hebben trombosediensten een rol in het erop toe zien dat een oplossing wordt gevonden voor problemen die persistentie en adherentie aan de medicatie in de weg kunnen staan. Het niet meer naar de trombosedienst hoeven te gaan voor controle bij gebruik van de NOAC’s, brengt zo het belangrijke nadeel met zich mee dat er geen zicht meer is op de therapietrouw. De commissie acht dit ontbrekende zicht op adequaat gebruik van de anticoagulantia een belangrijk punt van aandacht.

Ook het grotere gemak van voorschrijven door de arts kan tot ongewenste situaties leiden. Het gevaar bestaat dat de arts de middelen voorschrijft en de patiënt vervolgens uit het oog verliest. Daar staat tegenover dat het, zeker bij boezemfibrilleren, om een patiëntengroep gaat die over het algemeen veel zorg nodig heeft en daardoor in de meeste gevallen regelmatig onder controle is bij een huisarts of specialist. Met name bij de oudere patiënt met multimorbiditeit, of de patiënt met een milde nierfunctiestoornis, zal naast een spreekuurbezoek van de patiënt bijvoorbeeld ook de nierfunctie gecontroleerd moeten worden om te hoge plasmaspiegels van de NOAC te voorkomen.^{98,118} Bij veranderingen in het medicatiegebruik zal nagegaan moeten worden of er geen ongewenste interacties met de NOAC’s ontstaan. Bovendien is goede voorlichting over het juiste gebruik van de medicatie essentieel. Niet alleen zal met de patiënt overeenstemming bereikt moeten worden over het belang van tijdig innemen van de medicatie; hij of zij moet ook weten op welke verschijnselen gelet moet worden en bij welke gebeurtenissen (zoals tandheelkundige ingrepen) er speciale maatregelen genomen moeten worden.

De risico’s verbonden aan de VKA’s zijn na een halve eeuw ervaring goed bekend. Het feit dat VKA’s verantwoordelijk zijn voor naar schatting 10% van medicatiegerelateerde ziekenhuisopnames was aanleiding voor het eerder genoemde onderzoek van IGZ naar de knelpunten in de antistollingsbehandeling.¹⁰ Zoals eerder vermeld, constateerde IGZ in dat rapport dat in allerlei behandelingsituaties de samenwerking en communicatie in de ‘keten’ van behande-

laars die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten die VKA's gebruiken tekortschiet. Er werd vooral gewezen op 'de afwezigheid van structurele afspraken tussen de verschillende schakels, de moeizame communicatie en afstemming en het gebrek aan regie'. Het rapport kwam met een aantal voorstellen voor verbeterpunten waarbij de regie bij de trombosediensten werd gelegd en een advies aan de minister om een landelijke stuurgroep Trombosezorg in te richten. Die stuurgroep is er gekomen en tevens is in opdracht van het ministerie het CBO begonnen met het ontwikkelen van een Richtsnoer Trombosezorg, waarin vastgelegd wordt 'waaraan goede trombosezorg inhoudelijk, organisatorisch en procesmatig dient te voldoen'.

De vraag is wat er vanuit dit 'ketenperspectief' gaat veranderen met de komst van de NOAC's? Het is niet te verwachten dat de NOAC's de antistollingsbehandeling substantieel veiliger zullen maken. Immers, wat betreft de primaire veiligheidseindpunten waren de middelen niet superieur aan VKA's. Wel is het wellicht zo dat voor de patiënten die NOAC's gebruiken de trombosezorgketen eenvoudiger is geworden door het ontbreken van een schakel (de trombose-dienst). Dat kan echter juist voor problemen zorgen doordat overzicht (regie) over de behandeling ontbreekt. De lacune die zo ontstaat stelt de behandelaars die de NOAC's gaan voorschrijven voor de taak om begeleiding en instructie van de patiënt goed te regelen en onderlinge afspraken te maken over verantwoordelijkheid en overdracht van informatie.

4.5 Consequenties voor de trombosediensten

Als de NOAC's vergoed worden en in de praktijk gebruikt gaan worden, zullen minder mensen aangewezen zijn op een trombosedienst dan nu het geval is. Als de gunstige resultaten van de klinische studies waarin de dosering van de NOAC's niet werd aangepast op basis van stollingstests bevestigd worden in de dagelijkse praktijk, zal een groot deel van het werk van de trombosediensten wegvallen. De kern van de werkzaamheden van de trombosediensten bestaat uit de bloedafnames voor de INR-bepalingen, waarvan 40% bij de patiënten aan huis plaatsvindt, de INR-bepalingen zelf en het geven van doseeradviezen. Ook geven de trombosediensten voorlichting en advies en is er een bewakingssysteem met de apotheken om problemen met interacterende medicatie te voorkomen. Voor de ruim 10% van de patiënten die zelf hun controles uitvoeren en/of zelf doseren (zelfmanagement) stellen de trombosediensten meetapparatuur ter beschikking en bieden zij instructie, training en begeleiding. Het aantal verrichte INR-bepalingen vormt de grondslag voor de financiering van de trombosediensten. Per bepaling mag een bedrag van ongeveer €10 gedeclareerd worden

(beleidsregel NZa ¹¹⁹). Dat bedrag omvat alle kosten, dus inclusief personeel, huisvestingskosten en overige kosten. Er is een apart tarief voor de begeleiding van de zelfmanagementpatiënten waarin ook de kosten van de zelfmeetapparatuur zijn opgenomen. In 2010 werden ongeveer 6 miljoen INR-bepalingen verricht. Per patiënt die overstapt op een NOAC vermindert het aantal verrichte en te declareren bepalingen met gemiddeld 20 per jaar. De van de trombosediensten gevraagde diensten met betrekking tot controle van de antistollingsbehandeling zullen proportioneel afnemen met het deel van de patiënten dat overgaat op NOAC's. In het hypothetisch uiterste geval dat alle patiënten overschakelen naar de NOAC's zullen de trombosediensten ophouden te bestaan. Als het aantal bepalingen onder een bepaalde 'kritische massa' komt zal het wellicht efficiënter zijn om de resterende werkzaamheden anders te organiseren en bijvoorbeeld onder te brengen bij een huisartsenlaboratorium of een polikliniek van een ziekenhuis, zoals nu al ten dele gebeurt.

Het is moeilijk om aan te geven in hoeverre en in welk tempo de NOAC's de VKA's zullen gaan vervangen.

De commissie verwacht dat zeker de eerstkomende jaren nog behoefte zal bestaan aan de diensten van de trombosediensten, ten minste, voor de volgende groepen patiënten.

- Mensen die VKA's gebruiken voor indicaties waarvoor de NOAC's nog niet onderzocht zijn, zoals een hartklepprothese. In 2010 maakte deze groep 6% uit van het totale aantal behandelde patiënten, ruim 25.000 mensen.⁹ Naar verwachting zal het nog minstens vier jaar duren voordat de middelen voor deze indicatie onderzocht zijn. De centrale registratie van klinische studies (clinicaltrials.gov) vermeldt op dit moment slechts één fase 2-studie met dabigatran bij deze indicatie (NCT01452347). De groep 'overige arteriële indicaties' vertegenwoordigde in 2010 20% van het totaal. Ook deze groep zal voorlopig niet in zijn geheel overgaan op NOAC's.
- Een deel van de patiënten verdraagt de NOAC's niet, of heeft een contra-indicatie. In de klinische onderzoeken is gebleken dat een deel van de patiënten stopt met de NOAC en daarna met VKA's moet worden behandeld. In het geval van dabigatran, bijvoorbeeld, was dat bij 21% van de mensen het geval. Voorbeelden van een contra-indicatie zijn een sterk gestoorde nierfunctie, of het hebben van een hartklepafwijking.
- De voorkeur zal uitgaan naar VKA's boven de NOAC's wanneer ernstige twijfel bestaat aan de therapietrouw.

Ten slotte is het aannemelijk dat een deel van de patiënten die nu VKA's gebruiken liever onder regelmatige controle wil blijven van een trombosedienst.

Nieuwe patiënten die in aanmerking komen voor antistollingsbehandeling zullen waarschijnlijk met NOAC's beginnen behalve wanneer een van de bovengenoemde punten van toepassing is. Het meest waarschijnlijke scenario bij vergoeding en inlossing van de verwachtingen van de NOAC's is dat alle nieuwe patiënten met boezemfibrilleren die geen contra-indicatie hebben en voldoen aan de behandelcriteria starten met een NOAC. Ook voor de behandeling van VTE zal de voorkeur bij de NOAC's kunnen gaan liggen, zeker gezien het voordeel dat bij rivaroxaban niet eerst met heparine of LMWH begonnen hoeft te worden. Mensen die al onder behandeling zijn bij een trombosedienst voor de indicatie boezemfibrilleren zal de mogelijkheid worden aangeboden om over te stappen, hetzij via de behandelend arts (huisarts of cardioloog), hetzij op initiatief van de trombosedienst. Welk deel hier positief op zal reageren valt moeilijk te voorspellen. Ten slotte lijkt het aannemelijk dat degenen die zelf testen over het algemeen geneigd zullen zijn de voorkeur te geven aan NOAC's.

Volgens het laatste jaarverslag van de FNT was in 2010 58% van de patiënten onder behandeling voor de indicatie boezemfibrilleren (ongeveer 225.000 mensen) en 15% (58.000 mensen) voor behandeling van VTE. Als in de komende jaren de laatste groep grotendeels verdwijnt en van de eerste bijvoorbeeld de helft, zal dus ongeveer 45% van de omzet van de trombosediensten verdwijnen.

Samenvattend, zal de benodigde capaciteit van de trombosediensten naar verwachting afnemen. Het is moeilijk een schatting te maken van het tempo waarin dit zal gebeuren en van het niveau dat uiteindelijk bereikt zal worden.

Er dient echter ook rekening gehouden te worden met de mogelijkheid dat de NOAC's in de praktijk meer problemen opleveren dan voorzien en dat ten minste voor een deel van de behandelde mensen enige vorm van controle of begeleiding wenselijk zal blijken te zijn. In dat geval zullen VKA's een belangrijke rol kunnen blijven spelen. De trombosediensten zullen dan minder inkrimpen en kunnen wellicht een rol gaan spelen bij de beperkte controle en begeleiding van mensen die NOAC's gebruiken.

4.6 Conclusie: maatregelen nodig om de veiligheid te bewaken en gepast gebruik te bevorderen

Hoewel de NOAC's in de context van de klinische studies hun meerwaarde hebben bewezen, bestaat er onzekerheid over de meerwaarde die toepassing van de middelen heeft in de Nederlandse praktijk, vergeleken met de huidige behandeling met VKA's. De commissie acht het dan ook noodzakelijk zicht te krijgen op de effectiviteit en veiligheid van de NOAC's in de dagelijkse praktijk. Voortge-

zette verzameling van gegevens en volgen hoe het de patiënten vergaat zijn daarvoor essentieel. Ten tweede dienen manieren gevonden te worden om therapietrouw in de gaten te houden en te bevorderen, en om gepast voorschrijven te waarborgen.

Om hierover te kunnen adviseren heeft de commissie een inventarisatie gemaakt van bestaande modellen die voor één of beide aspecten aanknopingspunten bieden. Zo zijn achtereenvolgens besproken wat de mogelijkheden zijn van plaatsing op lijst 2 van het GVS; de beleidsregel ‘dure geneesmiddelen’; opzetten van registratiesystemen (*registries*); door de fabrikant gesponsord onderzoek; gebruik van gekoppelde grote anonieme databestanden om de uitkomsten bij de patiënten te volgen; ontwikkelen van richtlijnen door de beroepsgroepen; en het ‘managed care’-model.

Op basis van afwegingen van de mogelijkheden en beperkingen van deze methoden adviseert de commissie het volgende:

- Opzetten van een vergelijkend onderzoek op basis van een registratiesysteem waarin een voldoende groot aantal ongeselecteerde patiënten wordt opgenomen die een NOAC krijgen voorgeschreven. Van deze patiënten wordt de gezondheidstoestand gevolgd en vergeleken met patiënten die VKA's krijgen. De commissie pleit ervoor uitsluitend die gegevens te verzamelen die nodig zijn om de vragen naar de veiligheid en kosteneffectiviteit te beantwoorden, zodat binnen enkele jaren een duidelijk antwoord te verwachten is. Om vergelijking mogelijk te maken tussen de NOAC's en het huidige anti-stollingsbeleid in Nederland, acht zij geleide introductie van de NOAC's via een zogenaamd *stepped wedge design* de meest geschikte mogelijkheid.^{120,121} Hierbij wordt een nieuwe interventie op groepsniveau op verschillende tijdstippen ingevoerd. Dit biedt het grote voordeel dat er vergelijking met een ‘controle groep’ mogelijk blijft terwijl toch uiteindelijk iedereen toegang krijgt tot de interventie. Omdat in Nederland iedereen die VKA's gebruikt geregistreerd is bij een trombosedienst zouden de trombosediensten een geschikte ‘eenheid van clustering’ zijn. De commissie is van mening dat de fabrikanten een deel van de kosten voor dit onderzoek moeten opbrengen.
- Ontwikkeling van richtlijnen door de beroepsgroepen, waarin ook duidelijk wordt vastgelegd wie wanneer verantwoordelijk is voor de antistollingsbehandeling. In het verlengde daarvan moet gezien worden of het bevorderen van de therapietrouw met hulp van gespecialiseerde verpleegkundigen of praktijkondersteuners zinvol is, analoog aan het voorbeeld van de hartfalenpoli's en, meer recent, de boezemfibrillerenpoli's.¹²² Als de behandelend arts geen ruimte heeft om voldoende aandacht te besteden aan de begeleiding van de patiënt valt een verwijzing naar een trombosedienst te overwegen voor

een instructiegesprek en een vervolgbezoek ter evaluatie na bijvoorbeeld een half jaar.

Kosten: kosteneffectiviteit en budgetimpact

Het komt zelden voor dat een nieuw geneesmiddel goedkoper is dan de therapie waar het voor in de plaats komt. Zo valt ook in het geval van deze NOAC's te verwachten dat de introductie ervan de kosten van de gezondheidszorg zal verhogen. De prijs die nu gevraagd wordt voor de NOAC's die in de apotheek verkrijgbaar zijn is vele malen hoger dan de prijs van de VKA's. Het verschil is zo groot dat het onwaarschijnlijk lijkt dat besparing op de monitorkosten er tegen opweegt. Een gunstiger beeld kan ontstaan als de ziektekosten dalen doordat de NOAC's beter en veiliger zijn. Omdat het waarschijnlijk is dat introductie van de NOAC's kostenstijgingen meebrengt, heeft de commissie een kosteneffectiviteitsanalyse laten uitvoeren. Daarover gaat dit hoofdstuk. Gezien de betrekkelijk weinig beschikbare tijd voor dit advies, is ervoor gekozen om de analyse te beperken tot de kosteneffectiviteit van dabigatran voor de indicatie boezemfibrilleren. Preventie van beroerte bij boezemfibrilleren is wat betreft aantallen patiënten de belangrijkste indicatie, en het laat zich aanzien dat de kosteneffectiviteit van de andere middelen niet belangrijk zal afwijken van die van dabigatran. De consequenties van eventuele verschillen in prijs tussen de middelen kunnen in de gemodelleerde berekeningen eenvoudig worden geëvalueerd.

Behandeling met VKA's van patiënten met boezemfibrilleren met een matig tot ernstig verhoogd risico op beroerte is niet alleen een effectieve behandeling, maar is ook gebleken kosteneffectief te zijn. Voor een vergelijking tussen behandeling met VKA met geen behandeling zijn alleen relatief oude studies beschikbaar. In de meeste van die studies is gevonden dat de gezondheidswinst door

voorkómen van beroerte en systemische embolie leidt tot netto kostenbesparingen. Met andere woorden: de kosten inclusief de behandeling en controle daarvan zijn lager, door ‘besparingen’ op ziektekosten ten gevolge van onder andere beroertes, bij een groter aantal geleefde jaren, en naar kwaliteit van leven gewonnen levensjaren (QALY’s).^{123,124} Ook in vergelijking met aspirine zijn VKA’s nog zeer kosteneffectief; ook al is er in de meeste studies geen sprake meer van netto kostenbesparingen, de meerkosten per gewonnen QALY zijn gering.^{123,124}

Een evaluatie van de kosteneffectiviteit van een NOAC houdt dus een vergelijking in met een behandeling die ten opzichte van geen behandeling zeer kosteneffectief is.

Bijlage D bevat een meer uitgebreide behandeling van de studie.

5.1 Overzicht gepubliceerde kosteneffectiviteitsstudies

Alle tot nu uitgevoerde en gepubliceerde kosteneffectiviteitsstudies naar de NOAC’s hebben betrekking op dabigatran in de behandeling van boezemfibrilleren. Een overzicht van de resultaten van die studies geeft tabel 4. Al deze studies waren computersimulaties en gingen uit van de resultaten van de RE-LY-trial, in het bijzonder van de daarin gevonden frequenties van optreden van de relevante klinische gebeurtenissen (*event rates*) in de verschillende armen van de trial. De berekende incrementele kosteneffectiviteitsratio’s variëren van minder dan €6.000 per QALY tot meer dan €60.000. Minstens twee van de studies waren gesponsord door de fabrikant.

Naast deze studies is ook een kosteneffectiviteitsanalyse gepubliceerd waarin de kosteneffectiviteit van dabigatran onderzocht is bij patiënten die al een beroerte of een TIA hebben gehad. Deze studie ging ook uit van de RE-LY-trial.¹²⁵ De berekende incrementele kosteneffectiviteitsratio van die studie was \$25.000 per QALY. Uit een gevoeligheidsanalyse bleek dat de kosteneffectiviteitsratio sterk beïnvloed werd door de kwaliteit van de VKA-behandeling (TTR).

Kwaliteit van de VKA behandeling bleek ook een belangrijk punt van overweging in de kritische evaluatie van de kosteneffectiviteitsanalyse die door de fabrikant was ingediend bij het NICE-instituut in het Verenigd Koninkrijk. NICE is verantwoordelijk voor de beslissing of nieuwe geneesmiddelen in het VK worden vergoed. Een door de fabrikant ingeleverd model is een vast onderdeel van de aanvraagprocedure. Het model van fabrikant is kritisch geanalyseerd, in opdracht van NICE, door een team onderzoekers van de universiteit van York.¹²⁶ In plaats van de door de indiener berekende kosteneffectiviteitsratio van ongeveer £9.000 werd een schatting van rond de £19.000 als aannemelijk geacht, wat net

viel binnen de grens van wat door NICE als kosteneffectief wordt beschouwd. De onderzoekers kwamen tot de conclusie dat de kosteneffectiviteitsratio niet alleen sterk afhangt van de kwaliteit van de antistollingsbehandeling, maar ook van de kosten van het monitoren.

Tabel 4 Gepubliceerde kosteneffectiviteitsstudies.

Studie	(Incrementele) kosten-effectiviteits ratio ^a	Bijzonderheden
Pink et al. ⁵⁶	£23.082/QALY (€26.700 /QALY) In centra met goede controle: £42.386 (€50.863)	Naast kosteneffectiviteit is gekeken naar 'net benefit' (alleen verschil in QALY's) Ging uit van RE-LY cohort
Shah & Gage ⁵⁴	\$86.000/QALY (€66.220/QALY)	Ging uit van een cohort van 70-jarigen Keek ook naar andere behandelingen: aspirine en aspirine plus clopidogrel Voerde ook analyses uit gestratificeerd naar CHADS ₂ score en bloedingsrisico.
Freeman et al. ¹²⁷	\$45.372/QALY (€34.936/QALY)	Ging uit van RE-LY cohort
Sorensen et al. ⁵⁵	Can \$10.440 (€7934/QALY)	Door de producent gesponsord
Kansal et al. (Heart 98;573)	£4.831/QALY (€5.749) bij starten therapie voor 80-jarige leeftijd. £7.090/QALY (€8.437) bij starten therapie op of na 80-jarige leeftijd.	Door de producent gesponsord

a Omrekening prijzen volgens huidige wisselkoersen: 1\$=0.77 €; 1 Canadese\$= 0.76€; 1£= 1,19€.

5.2 Opzet en uitgangspunten van de kosteneffectiviteitsstudie

Binnen het krappe tijds kader van de adviesvraag heeft de commissie ervoor gekozen een kosteneffectiviteitsstudie te laten uitvoeren van beperkte omvang, maar waar wel de belangrijkste determinanten van de kosteneffectiviteit in opgenomen zijn. In het bijzonder is er besloten zich te richten op een vergelijking tussen dabigatran en VKA's voor de indicatie boezemfibrilleren op grond van de resultaten van de RE-LY-studie. De keuze is tevens ingegeven door het feit dat voor deze indicatie en dit middel de meeste informatie beschikbaar was.

Voor de uitwerking van de vergelijking is een Markov model ontworpen, waarin een virtuele populatie patiënten gecreëerd wordt waarvan de helft behandeld wordt met dabigatran en de andere helft met een VKA. Deze behandelingen worden voortgezet gedurende het gehele resterende leven. De twee groepen worden 'gevolgd' in de tijd, in tijdstappen van een maand, waarbij op ieder moment ieder 'individu' zich in een bepaalde toestand bevindt. Bij iedere tijdstap is er een kans dat de toestand verandert: afgezien van toenemende leeftijd kan de patiënt een beroerte hebben gekregen, of een hartinfarct, of één van de andere gebeurtenissen die in de klinische studies beschreven zijn. Iedere toestand is verbonden met kosten en met een verandering in de kwaliteit van leven. De twee groepen

verschillen van elkaar in de risico's die ze hebben op *events* en in de kosten van de behandeling. Als iedereen in de simulatie is overleden wordt berekend wat het verschil was in totaal aantal 'geleefde' QALY's tussen de twee groepen, en wat het verschil in totale kosten was. Deling van de kosten door de QALY's levert de incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) op; deze kosten kunnen worden opgevat als de extra kosten om een QALY te winnen.

Deze benadering kwam grotendeels overeen met de in tabel 4 genoemde studies. Er is vooral naar gestreefd de belangrijkste parameters zoveel mogelijk aan te passen aan de Nederlandse situatie.

5.3 Model en invoerparameters

Bij aanvang van de simulatie waren er 10.000 patiënten met boezemfibrilleren, met een verdeling naar CHADS₂-score. Er is uitgegaan van een patiëntenpopulatie die wat betreft relevante kenmerken gelijk was aan die van de RE-LY-trial, met als uitzondering dat is uitgegaan van een groep 70-jarigen bij aanvang met een verdeling naar CHADS₂-score die vergelijkbaar is met die van de Nederlandse bevolking.¹²⁸ Bij het bereiken van de 75-jarige leeftijd werd de score met 1 punt verhoogd. De helft van de patiënten werd behandeld met dabigatran 2 x 150 mg; de andere helft met acenocoumarol (afgezien van de kosten in deze studie als equivalent aan warfarine beschouwd).

Tijdens iedere tijdstap van één maand kon er een verandering van gezondheidstoestand optreden door een van de volgende klinische gebeurtenissen: een beroerte (ischemisch of hemorragisch), een intracranieële bloeding (exclusief hemorragische beroerte), een hartinfarct, een TIA (*Transient Ischaemic Attack*), een longembolie, een extracranieële ernstige bloeding, of een kleine bloeding (*minor bleeding*). Zo komt de patiënt in een van de volgende gezondheidstoestanden terecht: boezemfibrilleren maar verder gezond, overleden, status na beroerte, status na een intracranieële bloeding, status na hartinfarct, of status na een TIA. Vanuit deze toestanden konden weer nieuwe gebeurtenissen optreden. Er is vanuit gegaan dat extracranieële bloedingen en kleine bloedingen slechts voorbijgaande schade aanrichten. Verder is de vereenvoudigende aanname gemaakt dat de gezondheidstoestand alleen afhangt van de meest ernstige gebeurtenis, in afnemende volgorde van beroerte, intracranieële bloeding, hartinfarct, TIA. Dus iemand met een beroerte die een hartinfarct krijgt blijft in de toestand 'status na beroerte', terwijl iemand die na een hartinfarct een beroerte krijgt overgaat van de toestand 'status na hartinfarct' naar 'status na beroerte'. Verder kon iemand vanuit iedere toestand stoppen met de medicatie en switchen naar VKA's

of aspirine. Een schematische weergave van de gezondheidstoestanden en overgangen is te vinden in bijlage D.

5.3.1 *Transitiekansen*

Schattingen van de kansen dat een bepaalde gebeurtenis optrad in een maandelijkse periode (de ‘transitiekansen’) werden ontleend aan de RE-LY-studie, of, wanneer niet gegeven in die studie, aan andere studies. De kansen op een beroerte hingen af van de CHADS₂ score (0-1, 2, 3 of hoger); na een beroerte of TIA nam de kans op een volgende *event* toe. Ook de kans op overlijden hing in het model af van de gezondheidstoestand. Voor patiënten met alleen maar een TIA of kleine bloedingen (en boezemfibrilleren) zijn de leeftijdspecifieke sterftcijfers voor de algemene Nederlandse bevolking genomen. Met alle andere toestanden was een verhoogde sterftkans geassocieerd. Voor beroerte en hartinfarct is uitgegaan van Nederlandse sterftcijfers die rekening houden met het tijdsverloop na de gebeurtenis,¹²⁹ aangepast met een ‘correctiefactor’ voor boezemfibrilleren.^{130,131} Een volledige lijst van de transitiekansen en de bronnen voor de schattingen is gegeven in bijlage D.

5.3.2 *Kwaliteit van leven en kosten*

De verdeling van de patiënten over de gezondheidstoestanden en de verandering daarin vormt de basis voor de berekening van de kosten en van de gezondheidsuitkomsten (effecten). De laatstgenoemde worden uitgedrukt in het aantal QALY’s: het met kwaliteit van leven gewogen levensjaar, waarbij een gewicht van 1 voor optimale gezondheid staat. Al naar gelang de gezondheidstoestand als slechter wordt ervaren is het gewicht kleiner dan 1. Het gewicht dat met een bepaalde gezondheidstoestand is geassocieerd wordt de ‘utiliteit’ genoemd, of de *disutility* wanneer juist het verlies aan kwaliteit van leven wordt uitgedrukt. Voor een lijst met de gebruikte waardes en voor de bronnen waarop de schattingen zijn gebaseerd, zie bijlage D.

Ook voor de kosten zijn zoveel mogelijk waardes genomen die aan Nederlandse studies zijn ontleend of die specifiek voor Nederland geldig zijn, zoals de kosten van de controle van de antistolling. Berekend werd dat de jaarlijkse kosten voor de behandeling met VKA’s, daarbij inbegrepen de kosten van het geneesmiddel (acenocoumarol) en de INR controles, iets meer dan €225 bedragen. De jaarlijkse kosten van dabigatran, uitgaande van de huidige prijs van €1,33 per capsule, werden berekend op bijna €1.000, dus ongeveer vier keer zoveel (zie verder bijlage D).

Wat betreft de kosten ten gevolge van medische gebeurtenissen werd alleen rekening gehouden met de verschillende *events* die in het model konden optreden. Naast kosten voor acute gebeurtenissen waren aan beroerte en hartinfarct levenslange kosten gebonden. De kosten per tijdseenheid (maand) voor beroerte en hartinfarct varieerden zo, al naar gelang de verstreken tijd na de gebeurtenis: één maand, twee tot zes maanden, zeven tot twaalf maanden, en volgende jaren. Alle bedragen zijn voor inflatie gecorrigeerd en omgerekend naar het prijsniveau van 2010. Een lijst met gebruikte waardes en bronnen voor die schattingen is gegeven in bijlage D.

Voor het schatten van de kosten is uitgegaan van het perspectief van de gezondheidszorg: alleen de medische- en zorgkosten zijn meegerekend, en niet bijvoorbeeld de kosten van verminderde arbeidsproductiviteit ten gevolge van een beroerte.

Ten slotte zijn in overeenstemming met de Nederlandse richtlijn voor economische evaluaties de kosten en de effecten (QALY's) verdisconteerd met discontovoeten van 4% respectievelijk 1,5%.¹³²

5.3.3 *Sensitiviteitsanalyses*

Om de onzekerheidsmarges in de uitkomsten in kaart te brengen en om te onderzoeken welke factoren een grote invloed hebben op de kosteneffectiviteit zijn een aantal sensitiviteitsanalyses uitgevoerd. Een belangrijk punt dat hierboven al is genoemd, is dat het verschil in effectiviteit tussen dabigatran- en VKA-behandeling afhankelijk is van de kwaliteit van antistollingsbehandeling in de groep behandeld met een VKA. Uitgaande van de analyse van Wallentin et al., zijn twee scenario's onderzocht, één met een TTR van minder dan 65,5% (de mediane cTTR berekend door Wallentin et al.) en één met een TTR van 65,5% of hoger. Verder zijn univariate en multivariate sensitiviteitsanalyses uitgevoerd waarbij alternatieve waardes voor de volgende parameters zijn ingevoerd: de kansen op beroerte in de verschillende behandelarmen, de sterftkans na een beroerte, de levenslange kosten van beroerte en de behandeling van een hartinfarct, en de kosten van de controle van de antistolling. Ten slotte is een zogenaamde probabilistische sensitiviteitsanalyse uitgevoerd, die nader is beschreven in bijlage D. Daarbij is ook een *cost-effectiveness acceptability curve* geproduceerd, die voor verschillende drempelwaardes voor kosteneffectiviteit (bereidheid te betalen) aangeeft wat de kans is dat bij die drempelwaarde de interventie kosteneffectief is.

5.4 Resultaten

Tabel 5 toont de uitkomsten voor het uitgangsscenario (*base case*). Behandeling met dabigatran leidt zowel tot hogere totale kosten als meer gezondheid ten opzichte van behandeling met een VKA (acenocoumarol). Als het verschil in totale kosten wordt gedeeld door het verschil in QALY's, laat het resulterende getal zien hoeveel extra geld het zou kosten om een QALY te winnen door dabigatran te gebruiken in plaats van een VKA. Het resultaat, een incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) van €11.758, kan worden gezien als relatief kosteneffectief vergeleken met andere interventies in de gezondheidszorg. In Nederland bestaat geen vaste drempel voor kosteneffectiviteit. Er kan dus niet in absolute zin gesproken worden van 'kosteneffectief', maar deze IKER valt binnen de grenzen van wat algemeen nog als kosteneffectief beschouwd wordt.

Tabel 5 Kosteneffectiviteit van dabigatran 150 mg bd versus VKA voor patienten met boezemfibrilleren gebaseerd op een model met verschillende sets van invoerwaarden

	Model NL ^a	Model RE-LY ^b	Model RE-LY/Pink ^c	Pink et al
IKER (€/QALY)	€11.758	€11.846	€20.375	€23.082
Totale kosten				
dabigatran	€16.931	€16.774	€10.256	€9.850
VKA	€13.874	€13.694	€5.855	€6.480
QALYs				
dabigatran	7,73	7,75	6,77	6,54
VKA	7,47	7,49	6,55	6,39

IKER: Incrementele Kosteneffectiviteitsratio

- a In dit model is uitgegaan van een verdeling van patiënten naar CHADS₂ score gebaseerd op Nederlandse data.
- b Hierbij zijn de relevante invoerparameters gebruikt van de RE-LY trial (dus niet voor Nederland aangepaste transitiekansen).
- c Hierbij zijn de invoerparameters van het model van Pink et al. gebruikt.

Resultaten van de sensitiviteitsanalyses zijn weergegeven in bijlage D. Het meeste effect had een betere kwaliteit van de controle van de INR als gemeten met de TTR. Dat leidde tot schattingen die opliepen van €7.046 bij een kwaliteit van controle onder de mediaan, tot een puntschatting van €30.133 per QALY bij een kwaliteit van controle boven de mediaan.

5.5 Conclusies ten aanzien van de kosteneffectiviteit

Gebruik van dabigatran in plaats van VKA's levert gezondheidswinst op, maar gaat wel gepaard met hogere kosten. De incrementele kosteneffectiviteitsratio is

in het basisscenario gunstig en suggereert dat de interventie kosteneffectiever is dan veel andere interventies die als kosteneffectief worden beschouwd. De incrementele kosteneffectiviteitsratio zal echter veel hoger zijn wanneer dabigatran wordt vergeleken met een VKA-behandeling met goede kwaliteit controle.

Conclusies en aanbevelingen

Tot slot presenteert de commissie haar conclusies en aanbevelingen. Daarmee geeft ze tevens antwoord op de vragen van de minister.

6.1 Bevindingen en conclusies van de commissie

6.1.1 *Effectiviteit en veiligheid van de NOAC's ten opzichte van de oude middelen*

De NOAC's openen na meer dan 50 jaar de mogelijkheid tot een verbetering in de behandeling van de patiënt die is aangewezen op antistolling. Vooral nog gaat het om patiënten die een electieve knie- of heupvervanging ondergaan ter voorkoming van veneuze trombose, en patiënten met boezemfibrilleren, of met VTE. De verbetering in de behandeling bestaat in het bijzonder uit een belangrijke vereenvoudiging voor patiënt en zorgverleners: regelmatige controle van het effect van de behandeling zal, afgaand op de resultaten van de tot nu toe uitgevoerde klinische studies, niet meer nodig zijn. Daardoor wordt het een behandeling die net zo 'gewoon' wordt als behandeling met andere geneesmiddelen.

Binnen de klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd om registratie voor de middelen te krijgen bleken de middelen minstens even effectief en veilig te zijn als de VKA's. Dat wil zeggen dat minstens evenveel tromboses en beroertes werden voorkomen, en dat er niet meer ernstige bloedingen optraden. Er zijn zelfs aan-

wijzingen dat enkele van de middelen, of alle, niet alleen gelijkwaardig zijn aan de VKA's maar ook iets effectiever en veiliger. Een belangrijk voordeel van de NOAC's lijkt te zijn dat zij mogelijk tot minder hersenbloedingen leiden.

Of de meerwaarde die uit de klinische studies naar voren komt ook in dezelfde mate geldt in de Nederlandse praktijk is onzeker.

- Gezien de bijzondere organisatie van de antistollingsbehandeling met VKA's in Nederland is mogelijk het aantal bloedingen en trombotische complicaties onder VKA-gebruikers hier lager dan in de VKA-armen van de trials. De gezondheidswinst die met de NOAC's behaald kan worden zal in dat geval ook minder zijn. Daardoor blijft het onduidelijk of de eventuele therapeutische meerwaarde van de NOAC's in de trials (anders dan gelijkwaardigheid en gebruikersgemak) ook geldt voor de Nederlandse situatie.
- Bij de introductie van de NOAC's in de dagelijkse klinische praktijk zullen ook patiënten het middel krijgen die niet of nauwelijks vertegenwoordigd waren in de klinische onderzoeken. Dat zijn in het bijzonder mensen met een hoger risico op bloedingen of trombose. Het is de vraag of de NOAC's bij die groep net zo veilig zullen zijn als VKA's.
- Verder is er niet, zoals wel bij de VKA's, een antidotum beschikbaar voor noodsituaties waarin het antistollingseffect van de NOAC's meteen moet worden tegengaan, zoals bij ongelukken of spoedoperaties. Een eerste publicatie over de effectiviteit van protrombinecomplexconcentraat als antidotum is recent verschenen.
- Er blijven twijfels bestaan over de veiligheid van de NOAC's in de dagelijkse praktijk, zoals kan worden afgeleid uit berichten van registrerende instanties en analyses in de wetenschappelijke tijdschriften.
- Een belangrijk punt van aandacht is de therapietrouw. Met de NOAC's wordt niet meer regelmatig vastgesteld of iemand de middelen goed gebruikt. Bij deze indicatie en dit type medicatie kan een gebrekkige therapietrouw al op korte termijn ernstige gevolgen hebben.

6.1.2 *Kosteneffectiviteit van de NOAC's*

Uit de beschreven kosteneffectiviteitsanalyse blijkt dat de NOAC's duur zijn, zowel als het gaat om de kosten per gewonnen levensjaar als om het totale effect op de uitgaven in de gezondheidszorg. De geschatte incrementele kosteneffectiviteitsratio is iets minder dan €12.000 per QALY, wat valt binnen de grenzen die algemeen als acceptabel worden gezien. De grootste onzekerheid blijft echter of de therapeutische meerwaarde uit de klinische studies ook geldt ten opzichte van

de kwaliteit van de controle van de antistollingsbehandeling in Nederland. Al naar gelang deze meerwaarde kleiner is zal de incrementele kosteneffectiviteitsratio groter zijn.

6.1.3 *Gevolgen voor de trombosediensten*

Er zal voorlopig nog behoefte blijven bestaan aan de huidige zorg door de trombosediensten: voor indicaties waarvoor de NOAC's niet geregistreerd zijn; voor mensen bij wie ernstige twijfels omtrent therapietrouw bestaan; voor mensen die de NOAC's niet verdragen; en voor mensen die nog niet zijn overgestapt op de NOAC's of dat niet willen. De daarvoor benodigde capaciteit zal naar verwachting afnemen. De afname van de omzet van de trombosediensten (en de te declareren kosten) is grofweg proportioneel aan het deel van de patiënten dat overgaat op een NOAC. Het tempo waarin de overschakeling op de NOAC's zal plaatsvinden en het uiteindelijke deel van de patiënten dat met NOAC's behandeld zal worden valt op dit moment nog moeilijk te schatten.

6.2 **Aanbevelingen**

De commissie beveelt de NOAC's aan als nieuwe optie in de antistollingsbehandeling bij de geregistreerde indicaties. Na 50 jaar behandeling met VKA's is sprake van een belangrijke innovatie. Deze middelen behoren daarom deel uit te maken van het behandelarsenaal van de arts en ter beschikking te staan van de patiënt.

Het is essentieel dat de introductie van de NOAC's gepaard gaat met een aantal voorwaarden die voortgezette gegevensverzameling en goed geneesmiddelengebruik waarborgen, zodat de nu nog bestaande onzekerheden na enige jaren kunnen worden weggenomen en de meerwaarde definitief kan worden vastgesteld.

Onderzoek

De commissie beveelt aan dat gelijktijdig met de introductie van de NOAC's een vergelijkend onderzoek wordt gestart. Doel van dit onderzoek is ten eerste om meer informatie te verzamelen over de werkzaamheid en veiligheid van de middelen in minder geselecteerde populaties dan die in de gerandomiseerde klinische studies; en ten tweede om een beter inzicht te krijgen in de kosteneffectiviteit ten opzichte van de huidige antistollingsbehandeling met VKA's in Nederland.

- Een geschikt kader waarin de bovengenoemde aanbevelingen gerealiseerd zouden kunnen worden biedt het recent gestarte GGG (Goed Geneesmiddelen Gebruik) programma van ZonMW.
- De dataverzameling voor dit onderzoek dient beperkt te worden tot uitsluitend die gegevens die binnen een termijn van enkele jaren de twee hierboven genoemde vragen helpen beantwoorden.
- Om vergelijking mogelijk te maken met het huidige VKA beleid beveelt de commissie aan de middelen geleidelijk te introduceren via een ‘stepped wedge design’.
- Het ligt voor de hand dat ook de fabrikanten hun verantwoordelijkheid nemen en een financiële bijdrage leveren aan het gewenste onderzoek, terwijl de objectiviteit en wetenschappelijke toegankelijkheid van de gegevens gewaarborgd blijven.
- De wetenschappelijke leiding van het onderzoek en de nadere uitwerking van de opzet zou onder regie van ZonMW geregeld moeten worden. Bij de uitvoering zou gebruik gemaakt kunnen worden van de expertise van de trombosediendiensten.

Verantwoordelijkheden van de beroepsgroepen

De beroepsgroepen worden geacht hun richtlijnen op het gebied van de trombosebehandeling en -preventie aan te passen en daarbij aandacht te geven aan de begeleiding van patiënten, opdat de therapietrouw wordt ondersteund en er voldoende aandacht is voor de voorzorgen en waarschuwingen bij het gebruik van de NOAC's. Ook moet duidelijk worden gemaakt wie wanneer verantwoordelijk is voor de behandeling. Tevens dient er gezorgd te worden voor een regelmatige aanpassing van de richtlijnen.

De consequenties voor de praktijkvoering dienen hierbij in ogenschouw genomen te worden.

Literatuur

- 1 Rosendaal FR. The Scylla and Charybdis of oral anticoagulant treatment. *N Engl J Med* 1996; 335(8): 587-589.
 - 2 Federatie van Nederlandse Trombosediensten Commissie Standaardisering Medisch Handelen. De kunst van het doseren. Richtlijn, leidraad en informatie voor het doseren van vitamine K antagonisten. Voorschoten: 2010.
 - 3 Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e44S-e88S.
 - 4 Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993; 69(3): 236-239.
 - 5 Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 2009; 124(1): 37-41.
 - 6 Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011; 106(5): 968-977.
 - 7 Torn M, Cannegieter SC, Bollen WL, van der Meer FJ, van der Wall EE, Rosendaal FR. Optimal level of oral anticoagulant therapy for the prevention of arterial thrombosis in patients with mechanical heart valve prostheses, atrial fibrillation, or myocardial infarction: a prospective study of 4202 patients. *Arch Intern Med* 2009; 169(13): 1203-1209.
 - 8 Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Tijssen JG, Hillege HL, van der Meer J. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation
-

- and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2005; 128(4): 513-519.
- 9 Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Jaarverslag 2010. Internet: www.fnt.nl.
- 10 Inspectie voor de Gezondheidszorg. Keten trombosezorg niet sluitend. Risico's door gebruik van antistollingsmedicatie versterkt door gebrek aan samenhang in de tromboseketen. Den Haag: 2010.
- 11 Van den Bemt PMLA, et al. Hospital Admissions Related to Medication (HARM). Een prospectief, multicenter onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. Eindrapport. Utrecht: 2006.
- 12 Sturkenboom MCJM, Dieleman JP. Ziekenhuisopnames door bijwerkingen van geneesmiddelen; een inventarisatie; Eindrapport (gebaseerd op Integrated Primary Care Information IPCI). Rotterdam: 2006.
- 13 Inspectie voor de Gezondheidszorg. Staat van de Gezondheidszorg 2004. Patientveiligheid; toepassing geneesmiddelen en medische hulpmiddelen in zorginstellingen en thuis. Den Haag: 2004.
- 14 Lambooi MS, Drewes HW. Risico's en gebrekkige afstemming in de trombosezorg. Deelstudie bij het inspectierapport Keten Trombose-Zorg nog niet rond. Bilthoven: 2010. RIVM-rapport 260242001/2010.
- 15 Agnelli G, Eriksson BI, Cohen AT, Bergqvist D, Dahl OE, Lassen MR e.a. Safety assessment of new antithrombotic agents: lessons from the EXTEND study on ximelagatran. *Thromb Res* 2009; 123(3): 488-497.
- 16 Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22(8): 983-988.
- 17 Boode BSP, Heeringa J, Konings KTH, Rutten FH, Van den Berg PJ, Zwietering PJ e.a. NHG-standaard atriumfibrilleren. *Huisarts Wet* 2012; 52(13): 646-663.
- 18 Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S e.a. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31(19): 2369-2429.
- 19 Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH e.a. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27(24): 3018-3026.
- 20 Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet* 2012; 379(9816): 648-661.
- 21 Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH e.a. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27(8): 949-953.
- 22 Heemstra HE, Nieuwlaat R, Meijboom M, Crijns HJ. The burden of atrial fibrillation in the Netherlands. *Neth Heart J* 2011; 19(9): 373-378.
- 23 Langenberg M, Hellemons BS, van Ree JW, Vermeer F, Lodder J, Schouten HJ e.a. Atrial fibrillation in elderly patients: prevalence and comorbidity in general practice. *BMJ* 1996; 313(7071): 1534.
- 24 de Groot JR. A wider scope on the treatment of atrial fibrillation. *Neth Heart J* 2012; 20(4): 143-145.
-

- 25 Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E e.a. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost* 2011; 106(6): 997-1011.
- 26 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146(12): 857-867.
- 27 You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC e.a. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e531S-e575S.
- 28 Keogh C, Wallace E, Dillon C, Dimitrov BD, Fahey T. Validation of the CHADS₂ clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011; 106(3): 528-538.
- 29 Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137(2): 263-272.
- 30 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138(5): 1093-1100.
- 31 CBO. Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose. CBO Richtlijn. 2008.
- 32 Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5(4): 692-699.
- 33 Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293(6): 715-722.
- 34 Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353(9159): 1167-1173.
- 35 Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362(9383): 523-526.
- 36 Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P e.a. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117(1): 19-25.
- 37 van der Meer FJ, Koster T, Vandenbroucke JP, Briet E, Rosendaal FR. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1997; 78(1): 631-635.
- 38 Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005; 293(19): 2352-2361.
- 39 Middeldorp S. Duration of anticoagulation for venous thromboembolism. *BMJ* 2011; 342: d2758.
-

- 40 Flinterman LE, van Hylckama V, Cannegieter SC, Rosendaal FR. Long-term survival in a large cohort of patients with venous thrombosis: incidence and predictors. *PLoS Med* 2012; 9(1): e1001155.
- 41 Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ e.a. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e419S-e494S.
- 42 Pell JP, Alcock J. Monitoring anticoagulant control in general practice: comparison of management in areas with and without access to hospital anticoagulant. *Br J Gen Pract* 1994; 44(385): 357-358.
- 43 Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. *JAMA* 1999; 281(2): 145-150.
- 44 Utley M, Patterson D, Gallivan S. Monitoring the effectiveness of anticoagulation control. *Int J Health Care Qual Assur Inc Leadersh Health Serv* 2005; 18(1): 7-14.
- 45 Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, Bonito AJ, Lux LJ, Witter DM e.a. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med* 2000; 160(7): 967-973.
- 46 van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and meta-regression. *Chest* 2006; 129(5): 1155-1166.
- 47 Wilson SJ, Wells PS, Kovacs MJ, Lewis GM, Martin J, Burton E e.a. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2003; 169(4): 293-298.
- 48 Matchar DB, Samsa GP, Cohen SJ, Oddone EZ, Jurgelski AE. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial. *Am J Med* 2002; 113(1): 42-51.
- 49 Heneghan C, Ward A, Perera R, Bankhead C, Fuller A, Stevens R e.a. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012; 379(9813): 322-334.
- 50 van der Meer FJ. Zelfmanagement van antistollingsbehandeling - consequenties voor de toekomst? *Ned Tijdschr Geneesk* 2011; 155(30-31): A3691.
- 51 Parry D, Bryan S, Gee K, Murray E, Fitzmaurice D. Patient costs in anticoagulation management: a comparison of primary and secondary care. *Br J Gen Pract* 2001; 51(473): 972-976.
- 52 NICE. NICE technology appraisal guidance 249: Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. 2012.
- 53 NICE. National cost impact report to accompany 'Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation'(Clinical Guidance 36). 2006.
- 54 Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation* 2011; 123(22): 2562-2570.
-

- 55 Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C e.a. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* 2011; 105(5): 908-919.
- 56 Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ* 2011; 343: d6333.
- 57 Kansal AR, Sorensen SV, Gani R, Robinson P, Pan F, Plumb JM e.a. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart* 2012; 98(7): 573-578.
- 58 Mannucci PM, Poller L. Venous thrombosis and anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 2001; 114(2): 258-270.
- 59 Kristoffersen AH, Thue G, Ajzner E, Claes N, Horvath AR, Leonetti R e.a. Interpretation and management of INR results: A case history based survey in 13 countries. *Thromb Res* 2012;
- 60 Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG e.a. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008; 118(20): 2029-2037.
- 61 U.S.Food and Drug Administration. FDA press release Pradaxa Atrial Fibrillation. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm230241.htm>. geraadpleegd: 24-4-2012.
- 62 U.S.Food and Drug Administration. Pradaxa prescribing information. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022512s009lbl.pdf. geraadpleegd: 25-4-2012.
- 63 European Medicines Agency. Pradaxa. European Public Assessment Report (EPAR). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000829/WC500041060.pdf. geraadpleegd: 24-4-2012.
- 64 European Medicines Agency. Xarelto. Procedural steps taken and scientific information after authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000944/WC500057123.pdf. geraadpleegd: 25-4-2012.
- 65 Commissie Farmaceutische Hulp. CFH-rapport 08/16 (Dabigatran). Amstelveen: 2008.
- 66 Commissie Farmaceutische Hulp. Advies dabigatran. Amstelveen: 2009.
- 67 U.S.Food and Drug Administration. FDA press release Xarelto Hip and Knee replacement. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2011/ucm261839.htm>. geraadpleegd: 24-4-2012.
- 68 U.S.Food and Drug Administration. FDA press release Xarelto Atrial Fibrillation. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm278646.htm>. geraadpleegd: 24-4-2012.
-

- 69 European Medicines Agency. Xarelto. European Public Assessment Report (EPAR). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. geraadpleegd: 24-4-2012.
- 70 European Medicines Agency. Xarelto. CHMP assessment report Atrial Fibrillation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500120735.pdf. geraadpleegd: 25-4-2012.
- 71 European Medicines Agency. Xarelto. CHMP assessment report VTE. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500120736.pdf. geraadpleegd: 25-4-2012.
- 72 Commissie Farmaceutische Hulp. CFH-rapport 09/03 (Rivaroxaban). Amstelveen: 2009.
- 73 European Medicines Agency. Eliquis. European Public Assessment Report (EPAR). Summary for the public. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002148/WC500107773.pdf. geraadpleegd: 25-4-2012.
- 74 European Medicines Agency. Eliquis. European Public Assessment Report (EPAR). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf. geraadpleegd: 25-4-2012.
- 75 Commissie Farmaceutische Hulp. CFH-rapport 11/42 (Apixaban). Amstelveen: 2011.
- 76 D'Agostino RB, Sr., Massaro JM, Sullivan LM. Non-inferiority trials: design concepts and issues - the encounters of academic consultants in statistics. *Stat Med* 2003; 22(2): 169-186.
- 77 Fleming TR, Odem-Davis K, Rothmann MD, Li SY. Some essential considerations in the design and conduct of non-inferiority trials. *Clin Trials* 2011; 8(4): 432-439.
- 78 Soonawala D, Middelburg RA, Egger M, Vandenbroucke JP, Dekkers OM. Efficacy of experimental treatments compared with standard treatments in non-inferiority trials: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Epidemiol* 2010; 39(6): 1567-1581.
- 79 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A e.a. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-1151.
- 80 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363(19): 1875-1876.
- 81 Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran Association With Higher Risk of Acute Coronary Events: Meta-analysis of Noninferiority Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2012; 172(5):397-402.
- 82 Eikelboom JW, Weitz JI. Anticoagulation therapy: Dabigatran and risk of myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9:260-262.
- 83 Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulant options--why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med* 2011; 364(19): 1788-1790.
- 84 Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG e.a. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376(9745): 975-983.
-

- 85 Rothwell PM, Algra A, Amarenco P. Medical treatment in acute and long-term secondary prevention after transient ischaemic attack and ischaemic stroke. *Lancet* 2011; 377(9778): 1681-1692.
- 86 Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S e.a. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(12): 1157-1163.
- 87 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W e.a. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883-891.
- 88 Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A e.a. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;
- 89 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M e.a. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981-992.
- 90 Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M e.a. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010; 160(4): 635-641.
- 91 Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H e.a. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361(24): 2342-2352.
- 92 Schulman S. Interview S. Schulman with Heartwire. <http://www.theheart.org/article/1330215.do>. geraadpleegd: 10-3-2012.
- 93 Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, et al. A randomized trial of dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (RE-COVER II). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011;118: Abstract 205 (weblink: <http://ash.confex.com/ash/2011/webprogram/paper42341.html>).
- 94 Schulman S, Baanstra D, Eriksson H, et al. Dabigatran versus placebo for extended maintenance therapy of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2011; 9(Suppl. 2): 22: Abstract O-MO-037 (weblink: <http://www.isth2011.com/prgrm-common/abstract/html/02116.html>).
- 95 Schulman S, Ericsson H, Goldhaber SZ, et al. Dabigatran or warfarine for extended maintenance therapy of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2011; 9(Suppl. 2): 731: Abstract O-TH-033 (weblink: <http://www.isth2011.com/prgrm-common/abstract/html/03103.html>).
- 96 Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS e.a. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363(26): 2499-2510.
- 97 Levi M, Hovingh GK, Cannegieter SC, Vermeulen M, Buller HR, Rosendaal FR. Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. *Blood* 2008; 111(9): 4471-4476.
- 98 Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med* 2012; 366(9): 864-866.
-

- 99 Food and Drug Administration. Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate): drug safety communication - safety review of post-market reports of serious bleeding events. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm282820>. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm282724.htm> geraadpleegd: 04-05-2012.
- 100 Cotton BA, McCarthy JJ, Holcomb JB. Acutely injured patients on dabigatran. *N Engl J Med* 2011; 365(21): 2039-2040.
- 101 Casado-Naranjo I, Portilla-Cuenca JC, Jimenez-Caballero PE. Letter by Casado-Naranjo et al Regarding Article, "Using Dabigatran in Patients With Stroke: A Practical Guide for Clinicians". *Stroke* 2012;
- 102 Freeman WD, Kuo RS, Hanel RA. Letter by Freeman et al Regarding Article, "Using Dabigatran in Patients With Stroke: A Practical Guide for Clinicians". *Stroke* 2012;
- 103 Van der Werf F, Connolly SJ, Kappetein AP, Brueckmann M, Mack MJ, Granger CB e.a. Letter by Van de Werf et al Regarding Article, "Using Dabigatran in Patients With Stroke: A Practical Guide for Clinicians". *Stroke* 2012;
- 104 Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124(14): 1573-1579.
- 105 Schulman S, Crowther MA. How I anticoagulate in 2012, new and old anticoagulant agents, and when and how to switch. *Blood* 2012;
- 106 van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M e.a. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103(6): 1116-1127.
- 107 Schulman S, Majeed A. The oral thrombin inhibitor dabigatran: strengths and weaknesses. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38(1): 7-15.
- 108 Kubitz D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor--after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61(12): 873-880.
- 109 Perreault S, Blais L, Dragomir A, Bouchard MH, Lalonde L, Laurier C e.a. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients free of cardiovascular disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61(9): 667-674.
- 110 Mantel-Teeuwisse AK, Goettsch WG, Klungel OH, de Boer A, Herings RM. Long term persistence with statin treatment in daily medical practice. *Heart* 2004; 90(9): 1065-1066.
- 111 Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38(10): 2652-2657.
- 112 Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353(5): 487-497.
- 113 Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004; 164(7): 722-732.
-

- 114 Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2005; 23(11): 2101-2107.
- 115 Kimmel SE, Chen Z, Price M, Parker CS, Metlay JP, Christie JD e.a. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study. *Arch Intern Med* 2007; 167(3): 229-235.
- 116 Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, Cruess DG, Christie JD, Gross R e.a. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17(9): 853-860.
- 117 van der Meer FJ, Briet E, Vandenbroucke JP, Sramek DI, Versluijs MH, Rosendaal FR. The role of compliance as a cause of instability in oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 1997; 98(4): 893-900.
- 118 Legrand M, Mateo J, Aribaud A, Ginisty S, Eftekhari P, Huy PT e.a. The use of dabigatran in elderly patients. *Arch Intern Med* 2011; 171(14): 1285-1286.
- 119 Nederlandse Zorgautoriteit. Beleidsregel BR/CU-2055: Beleidsregel voor trombosediensten. Utrecht: 2012.
- 120 Dekkers OM. Het 'stepped wedge'-design. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2012; 156(9): A4069.
- 121 Brown CA, Lilford RJ. The stepped wedge trial design: a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6: 54.
- 122 Hendriks JL, Nieuwlaat R, Vrijhoef HJ, de WR, Crijns HJ, Tieleman RG. Improving guideline adherence in the treatment of atrial fibrillation by implementing an integrated chronic care program. *Neth Heart J* 2010; 18(10): 471-477.
- 123 Miller PS, Andersson FL, Kalra L. Are cost benefits of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation underestimated? *Stroke* 2005; 36(2): 360-366.
- 124 Solomon MD, Ullal AJ, Hoang DD, Freeman JV, Heidenreich P, Turakhia MP. Cost-effectiveness of pharmacologic and invasive therapies for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2012; 13(2): 86-96.
- 125 Kamel H, Johnston SC, Easton JD, Kim AS. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2012; 43(3): 881-883.
- 126 Spackman E, Burch J, Faria R, Corbacho B, Fox D, Woolacott N. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. A single Technology Appraisal. 2011.
- 127 Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS e.a. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011; 154(1): 1-11.
- 128 Pisters R, van Oostenbrugge RJ, Knotnener IL, de Vos CB, Boreas A, Lodder J e.a. The likelihood of decreasing strokes in atrial fibrillation patients by strict application of guidelines. *Europace* 2010; 12(6): 779-784.
-

- 129 Vaartjes I, van Dis I, Grobbee DE, Bots ML. The dynamics of mortality in follow-up time after an acute myocardial infarction, lower extremity arterial disease and ischemic stroke. *BMC Cardiovasc Disord* 2010; 10: 57.
- 130 Carter AM, Catto AJ, Mansfield MW, Bamford JM, Grant PJ. Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38(6): 1873-1880.
- 131 Macpherson KJ, Lewsey JD, Jhund PS, Gillies M, Chalmers JW, Redpath A e.a. Trends in incidence and in short term survival following a subarachnoid haemorrhage in Scotland, 1986-2005: a retrospective cohort study. *BMC Neurol* 2011; 11: 38.
- 132 Hakkaart-van Roijen I, Tan S, Bouwmans CAM. Handleiding voor kostenonderzoek: methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2010.
- 133 Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, Reilly PA, Connolly SJ, Ezekowitz MD e.a. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost* 2011; 9(11): 2168-2175.
- 134 Hart RG, Diener HC, Yang S, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA e.a. Intracranial Hemorrhage in Atrial Fibrillation Patients During Anticoagulation With Warfarin or Dabigatran: The RE-LY Trial. *Stroke* 2012;
- 135 Linkins L, O'Donnell M, Julian JA, Kearon C. Intracranial and fatal bleeding according to indication for long-term oral anticoagulant therapy. *J Thromb Haemost* 2010; 8(10): 2201-2207.
- 136 Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG e.a. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med* 2007; 120(8): 700-705.
- 137 Meckley LM, Gudgeon JM, Anderson JL, Williams MS, Veenstra DL. A policy model to evaluate the benefits, risks and costs of warfarin pharmacogenomic testing. *Pharmacoeconomics* 2010; 28(1): 61-74.
- 138 Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making* 2006; 26(4): 410-420.
- 139 Gage BF, Cardinali AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Arch Intern Med* 1996; 156(16): 1829-1836.
- 140 Baeten SA, van Exel NJ, Dirks M, Koopmanschap MA, Dippel DW, Niessen LW. Lifetime health effects and medical costs of integrated stroke services - a non-randomized controlled cluster-trial based life table approach. *Cost Eff Resour Alloc* 2010; 8: 21.
- 141 Roos YB, Dijkgraaf MG, Albrecht KW, Beenen LF, Groen RJ, de Haan RJ e.a. Direct costs of modern treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the first year after diagnosis. *Stroke* 2002; 33(6): 1595-1599.
- 142 Greving JP, Visseren FL, de Wit GA, Algra A. Statin treatment for primary prevention of vascular disease: whom to treat? Cost-effectiveness analysis. *BMJ* 2011; 342: d1672.
- 143 Ten Cate-Hoek AJ, Toll DB, Buller HR, Hoes AW, Moons KG, Oudega R e.a. Cost-effectiveness of ruling out deep venous thrombosis in primary care versus care as usual. *J Thromb Haemost* 2009; 7(12): 2042-2049.
-

-
- A De adviesaanvraag
 - B De commissie
 - C Overzicht van de NOAC's
 - D Kosteneffectiviteitsanalyse
 - E Lijst afkortingen

Bijlagen

De adviesaanvraag

De voorzitter van de Gezondheidsraad ontving de volgende brief (kenmerk GMT/MVG-3081054) van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport op 4 oktober 2011:

Geachte mevrouw Gunning,

In het verlengde van mijn eerdere overleg met uw secretaris, dr. C. Postema, over trombosezorg, vraag ik graag uw aandacht voor het volgende.

In uw werkplan voor 2012 hebt u trombosezorg opgenomen als onderwerp waarover de Gezondheidsraad in 2012 advies zal uitbrengen. De aanleiding hiervoor is de komst van een nieuwe generatie antistollingsmiddelen. Het veld heeft behoefte aan een wetenschappelijke beoordeling van de positie van deze nieuwe geneesmiddelen in de trombosezorg. Daarbij spelen elementen als langetermijneffecten, therapietrouw en het al dan niet beschikbaar zijn van antidota een rol.

De middelen stellen naar het zich laat aanzien andere eisen ten aanzien van controle en monitoring van patiënten dan de huidige trombosemiddelen, en de komst van deze NOAC's kan mogelijk consequenties hebben voor de organisatie van de trombosezorg in Nederland. In dit licht verzoek ik u in uw advies dan ook aandacht te geven aan de positie van de trombosediensten in ons land en de mogelijke consequenties van de komst van de nieuwe geneesmiddelen voor de trombosediensten.

Daarnaast vraag ik u bij het opstellen van uw advies rekening te houden met het volgende:

- Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) beoordeelt de antistollingsmiddelen in het kader van de toelating tot het verzekerde pakket. Ik heb begrepen dat het CVZ waarschijnlijk op zijn vroegst in november 2011 hierover het ministerie van VWS zal adviseren. Het CVZ zal zich in zijn beoordeling richten op het individuele geneesmiddel in relatie tot de standaardtherapie. In uw advies zal het farmacotherapeutische behandelarsenaal ook een van de onderwerpen zijn. De werking en de bijwerkingen van de huidige antistollingsmiddelen zijn een belangrijke reden waarom de trombose-diensten in het leven zijn geroepen. Ik verzoek u met het CVZ samen te werken op het gebied van de therapeutische beoordeling van de huidige en nieuwe antistollingsmiddelen.
- Gezondheidseconomische argumenten zullen een rol spelen in uw advies. Ook bij de beoordeling door het CVZ spelen farmaco-economische overwegingen een rol in het uiteindelijke pakketadvies aan de minister. Ik wil u vragen om ook op dit punt nauw contact met CVZ te houden.
- Tot slot wil ik u vragen ervaringen met andere vormen van trombosezorg in andere landen nadrukkelijk bij het advies te betrekken.

In aansluiting hierop verzoek ik u uiterlijk maart 2012 mij uw advies te doen toekomen zodat ik tijdig een afgewogen integrale pakketbeslissing kan nemen.

Hoogachtend,
de Directeur Geneesmiddelen en Medische Technologie,
drs. H.R. Hurts

De commissie

-
- prof. dr. E. Briët, *voorzitter*
emeritus hoogleraar interne geneeskunde, Amsterdam
 - prof. dr. A. Algra
hoogleraar klinische epidemiologie van trombosebehandeling en - preventie,
Universitair Medisch Centrum Utrecht en Leids Universitair Medisch
Centrum
 - prof. dr. Ph.G. de Groot
hoogleraar trombose en hemostase, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - H. van Laarhoven
De Hart & Vaatgroep, Den Haag
 - dr. K. Meijer
hematoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen
 - prof. dr. J.C.M. Meijers
hoogleraar experimentele vasculaire geneeskunde, Academisch Medisch
Centrum Amsterdam
 - prof. dr. S. Middeldorp
hoogleraar inwendige geneeskunde, in het bijzonder trombose en hemostase,
Academisch Medisch Centrum Amsterdam
 - dr. K. Redekop
klinische epidemioloog en gezondheidseconoom, Erasmus Universiteit
Rotterdam
-

- prof. dr. P. H. Reitsma
hoogleraar experimentele moleculaire geneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
- prof. dr. P.A.B.M. Smits
hoogleraar farmacologie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- prof. dr. H.J.G.M. Crijns, *adviseur*
hoogleraar cardiologie, Universitair Medisch Centrum Maastricht
- prof. dr. A.W. Hoes, *adviseur*
hoogleraar klinische epidemiologie/huisartsgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- prof. dr. F.W.G. Leebeek, *adviseur*
bijzonder hoogleraar hematologie, in het bijzonder hemostase en trombose, Erasmus Medisch Centrum
- dr. F.J.M. van der Meer, *adviseur*
internist, Leids Universitair Medisch Centrum
- prof. dr. M.J. Postma, *adviseur*
hoogleraar farmacie/gezondheidseconoom, Rijksuniversiteit Groningen
- drs. P.P. Kruger, *waarnemer*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- dr. P.M. Engelfriet, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. C.A. Postema, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseur-

schap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Overzicht van de NOAC's

Hieronder volgt eerst een overzicht van de farmacologische eigenschappen van de NOAC's, gevolgd door een samenvatting van de resultaten van de gepubliceerde klinische studies.

Farmacologie

Een uitvoerige documentatie van de farmacologische eigenschappen van de NOAC's is gegeven in de laatste versie van de richtlijnen van de American College of Chest Physicians.³

In tegenstelling tot de VKA's remmen de NOAC's de stolling op een specifieke plaats in de stollingsketen. Het belangrijkste mechanisme waarop de antistollingswerking van dabigatran berust is de competitieve remming van de reactie waarin trombine fibrinogeen omzet in fibrine; dat van de overige drie middelen de remming van de reactie waarin factor Xa protrombine in trombine omzet. De meestgenoemde voordelen van de NOAC's hebben voornamelijk betrekking op de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen. De belangrijkste eigenschappen worden getoond in tabel 6 hieronder. Dabigatran wordt toegediend als *prodrug* die na opname uit de darm door esterasen in plasma, erythrocyten en de lever wordt omgezet in de actieve vorm. Ondanks de claim van de fabrikanten dat de NOAC's een veel meer 'voorspelbare' kinetiek met veel minder inter- en intraindividuele variatie hebben dan de VKA's is uit populatieonder-

zoek gebleken dat er aanzienlijke verschillen worden gezien in plasma-spiegels.¹³³ De NOAC's worden in veel mindere mate gemetaboliseerd door het cytochroom P450 enzymcomplex, waardoor er minder kans is op de interacties met andere medicatie die voor zoveel problemen zorgen bij de VKA's. Het is belangrijk dat dabigatran voor 80% door de nieren wordt geklaard. Ernstige nierfunctiestoornissen (*glomerular filtration rate* <30 ml/min) vormen dan ook een contra-indicatie voor gebruik, wat niet het geval is bij VKA's. Een ander nadeel is dat dosering twee keer per dag is, wat een negatief effect kan hebben op de therapietrouw.

Rivaroxaban en apixaban hebben een vrij sterke binding aan plasma eiwitten. Bovendien worden ze gedeeltelijk gemetaboliseerd door cytochroom P450 enzymen (cP450 3A4). De kans op interacties met geneesmiddelen met een sterke eiwitbinding of cP50-afhankelijk metabolisme is daarom aanwezig. Het wordt afgeraden om azole-antimycotica (zoals ketoconazole) te gebruiken. Dabigatran dient niet gecombineerd te worden met quinidine en amiodarone, wegens competitie voor het P-glycoproteïne transport systeem.

Tabel 6 Overzicht farmacologische eigenschappen

Middel	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Merknaam (EU)	Pradaxa	Xarelto	Eliquis	-
Doseringen	tabletten 110 mg en 150 mg	10 mg, 15 mg, 20 mg	2,5 mg, 5 mg	30 mg, 60 mg
Werking	trombineremmer, met reversibele binding aan trombine toegediend als dabigatran-etexilaat, vrnml in de lever omgezet tot dabigatran	Factor Xa remmer	Factor Xa remmer	Factor Xa remmer
T _{1/2} (uren)	12-14	9-13	8-15	8-10
Tijd tot C _{max} (uren)	2	2-4	1-3	1-2
Biologische beschikbaarheid (%)	6,5	80	66	>45
Interactiemechanismen	P-glycoproteïne transportsysteem in de darm	32% metabolisme door CYP3A4 en P-gp	15% metabolisme door CYP3A4	P-glycoproteïne transportsysteem in de darm ^a
Eiwitbinding (%)	35	>90	87	55
Nierklaring (%)	80	66	25	35
Lineaire farmacokinetiek	Ja	Nee	Ja	Ja

a Volgens een recente publicatie.

Resultaten klinische studies

Tabel 7 Overzicht klinische studies boezemfibrilleren

Studie	RE-LY			ROCKET-AF		ARISTOTLE	
	Dabigatran 2 x 110 mg	Dabigatran 2 x 150 mg	VKA	Rivaroxaban 20 mg	VKA	Apixaban 2 x 5 mg	VKA
Vergelijking							
Aantal patiënten	6.015	6.076	6.022	7.081	7.090	9.120	9.081
UITKOMSTEN							
<i>Beroerte (alle typen) of systemische embolie (N)</i>	182 [183] ^a	134 [134]	199 [202]	269	306	212	265
Incidentie (%/jaar; of /100 pj)	1,53 [1,54]	1,11 [1,11]	1,69 [1,71]	2,1	2,4	1,27	1,60
Risicoverschil met KA's	0,16 [0,17]	0,58 [0,58]		0,3		0,33	
Relatieve risico t.o.v. VKA's	0,91 (0,74-1,11) [0,90 (0,74-1,10)]	0,66 (0,53-0,82) [0,65 (0,52-0,81)]		0,88 (0,75 - 1,03)		0,79 (0,66-0,95)	
<i>Ernstige bloedingen</i>	322 [342]	375 [399]	397 [421]	395	386	327	462
Incidentie	2,71 [2,87]	3,11 [3,32]	3,36 [3,57]	3,6	3,4	2,13	3,09
Risicoverschil	0,65 [0,70]	0,25 [0,25]		0,2		0,96	
Relatieve risico	0,80 (0,69-0,93) [0,80 (0,70-0,93)]	0,93 (0,81-1,07) [0,93 (0,81-1,07)]		1,04 (0,90-1,20)		0,69 (0,60-0,80)	
<i>Sterfte (N)</i>	446 [ongewijzigd]	438	487	582	632	603	669
Incidentie	3,75	3,64	4,13	4,5	4,9	3,52	3,94
Risicoverschil	0,38	0,49		0,4		0,42	
Relatieve risico	0,91 (0,80 -1,03)	0,88 (0,77-1,00)		0,92 (0,82-1,03)		0,89 (0,80-0,998)	
<i>Intracraniele bloedingen(N), inclusief haemorrhagische beroerte (n)</i>	27 [27] ^b	36 [38] (12 [12])	87 [90] (45 [45])	55 (n=29)	84 (50)	52 (n=40)	122 (78)
Incidentie	0,23 [0,23]	0,30 [0,32]	0,74 [0,76]	0,5	0,7	0,33	0,80
Risicoverschil	0,51 [0,53]	0,44 [0,44]		0,2		0,47	
Relatieve risico	0,31 (0,20-0,47) [0,30 (0,19-0,45)]	0,40 (0,27-0,60) [0,41 (0,27-0,60)]		0,67 (0,47-0,93)		0,42 (0,30-0,58)	

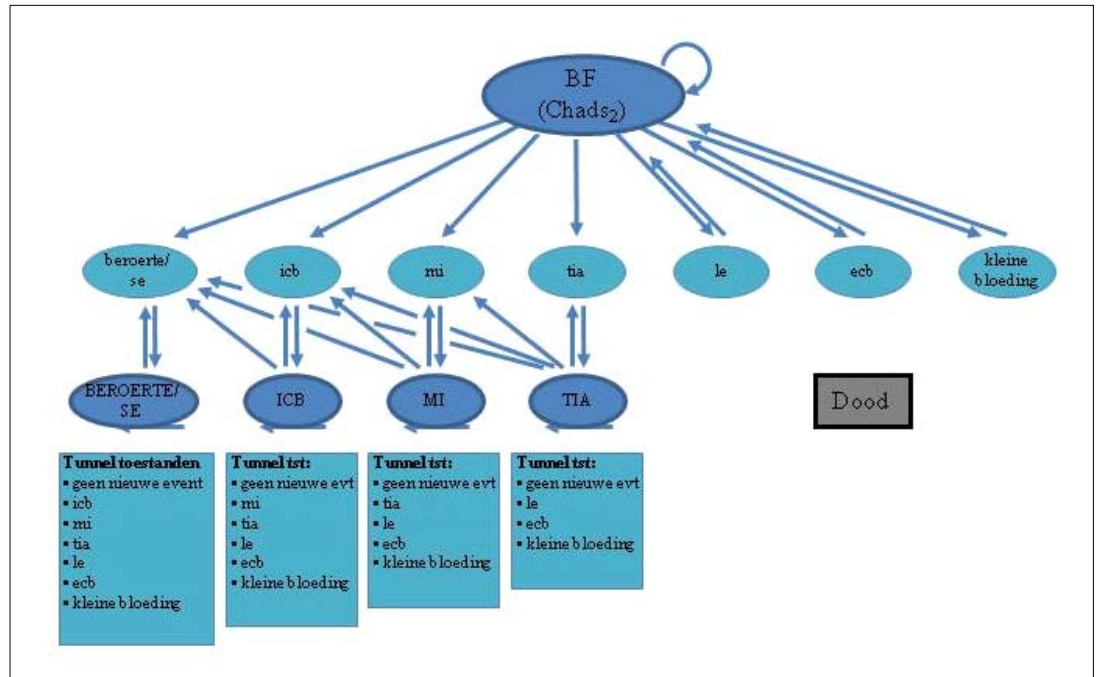
<i>Gastrointestinale bloedingen (N)</i>	133 [137]	182 [188]	120 [126]	224	154	105	119
Incidentie	1,12 [1,15]	1,51 [1,56]	1,02 [1,07]	3,2 (%)	2,2 (%)	0,76	0,86
Risicoverschil	+ 0,10 [0,08]	+ 0,49 [0,49]				0,10	
Relatieve risico	1,10(0,86-1,41) [1,08 (0,85-1,38)]	1,50 (1,19-1,89) [1,48 (1,18-1,85)]		1,46 (1,19-1,78) ^c P < 0,001		0,89 (0,70-1,15)	
<i>Hartinfarct (N)</i>	86 [98]	89 [97]	63 [75]	101	126	90	102
Incidentie	0,72 [0,82]	0,74 [0,81]	0,53 [0,64]	0,9	1,1	0,53	0,61
Risicoverschil	+ 0,19 [0,18]	+ 0,21 [0,17]		0,2		0,08	
Relatieve risico	1,35 (0,98-1,87) [1,29 (0,96-1,75)]	1,38 (1,00-1,91) [1,27 (0,94-1,71)]		0,81 (0,63-1,06)		0,88 (0,66-1,17)	

a Tussen vierkante haken zijn de gereviseerde getallen vermeld zoals gerapporteerd in een 'update' van de uitkomsten bij de patiënten na afronding van de RCT.⁸⁰

b In de rapportage van de RE-LY studie zijn bij intracraniale bloedingen subdurale bloedingen (geen beroerte) en subarachnoidale bloedingen (wel beroerte) meegerekend. Hetzelfde geldt voor de ROCKET-AF studie, waar ook epidurale bloedingen werden meegerekend (n=0 in de rivaroxaban arm en n=1 in de VKA arm).

Kosteneffectiviteitsanalyse

De opzet van de kosteneffectiviteitsanalyse is beschreven in de hoofdttekst. Hieronder volgt een schema van de verschillende Markov toestanden en een lijst met invoergegevens.



Figuur 1 Markov model voor een populatie van patiënten met boezemfibrilleren. In de begintoestand heeft iemand alleen boezemfibrilleren met een bepaalde CHADS₂ score. In ieder tijdsinterval (1 maand) kan een event optreden, weergegeven in kleine letters: beroerte of systemische embolus, intracranieële bloeding (icb), myocardinfarct (mi), Transient Ischaemic Attack (tia), longembolie (le), extracranieële bloeding (ecb), of een kleine bloeding. Hierdoor komt iemand in een tijdelijke, of 'tunnel' toestand. Van daaruit kan iemand in een van de volgende permanente toestanden komen, aangegeven met hoofdletters en gerangschikt naar ernst: status na een beroerte, status na intracranieële bloeding (ICH), status na een myocardinfarct (MI), status na een TIA.

Tabel 8 Kansen klinische gebeurtenissen.

'Event' (per100 patientjaren)	dabigatran	VKA	aspirine	bron
Beroerte of systemische embolus (primair eindpunt)				
CHADS ₂ score ≤1	0,0068	0,0109	0,0177	RE-LY
CHADS ₂ score = 2	0,0084	0,0138	0,0222	RE-LY
CHADS ₂ score ≥ 3	0,0189	0,0273	0,0441	RE-LY
Beroerte of systemische embolus				
cTTR < 65,5%	0,0107	0,0199	0,0326	RE-LY
cTTR ≥ 65,5%	0,0115	0,0143	0,0233	RE-LY
Recidief beroerte	Via een toegenomen CHADS ₂			RE-LY
Intracraniele bloeding (exclusief hemorrhagische bloeding)	0,0022	0,0038	0,0013	RE-LY
Hartinfarct	0,0081	0,0064	0,0064	RE-LY
TIA	0,0072	0,0084	0,0135	RE-LY
Longembolie	0,0015	0,0010	0,0016	RE-LY
Extracraniele bloeding	0,0284	0,0267	0,0145	RE-LY
Kleine bloeding	0,1484	0,1637	0,0718	RE-LY
Mortaliteit				
Na beroerte (maand 1, maanden 2-12, volgende jaren)	Leeftijdspecifiek, gebaseerd op de geciteerde bronnen			129,130
Na Intracraniele bloeding ^a	Case fatality 25%			134
Na hartinfarct (maand 1, volgende maanden)	Leeftijdspecifiek, gebaseerd op de genoemde bronnen			129,130
Longembolie	0,1591	0,1591	0,1591	RE-LY
Extracraniele bloeding	Case fatality 6%			135,136
Boezemfibrilleren, zonder andere events	Leeftijdspecieke sterfte, min cardiovasculaire oorzaken			CBS.nl
TIA en kleine bloeding	Leeftijdspecieke sterfte, min cardiovasculaire oorzaken			CBS.nl
Kansen op stoppen medicatie				
Na ernstige bloeding	0,213	0,143	-	137
Stoppen eerste jaar	0,412	0,091	-	137
Stoppen 2 ^e jaar	0,043	0,046	-	137

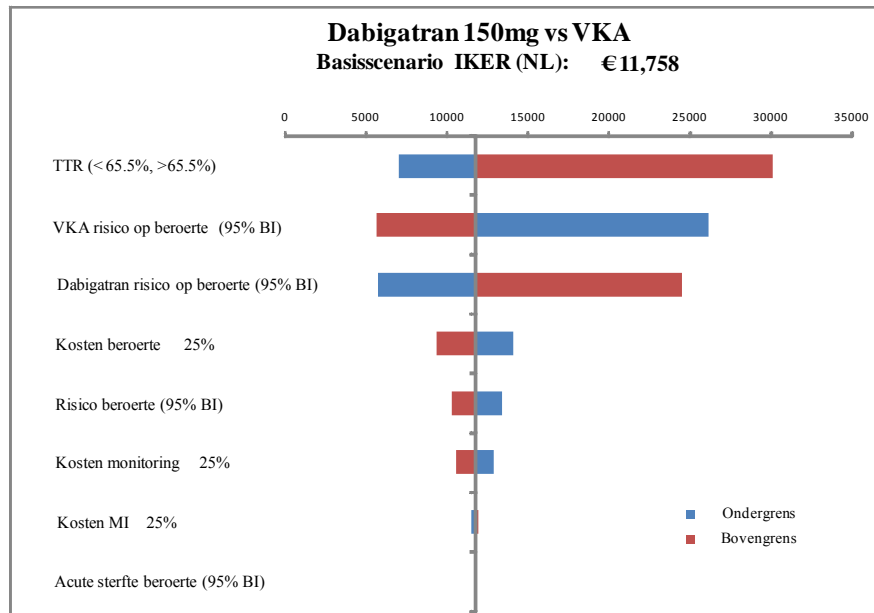
a Intracraniele bloeding (exclusief hemorrhagische beroerte) omvat subdurale en subarachnoidale bloedingen; de case fatality is berekend als een gewogen gemiddelde.

Tabel 9 Kwaliteit van leven gewichten.

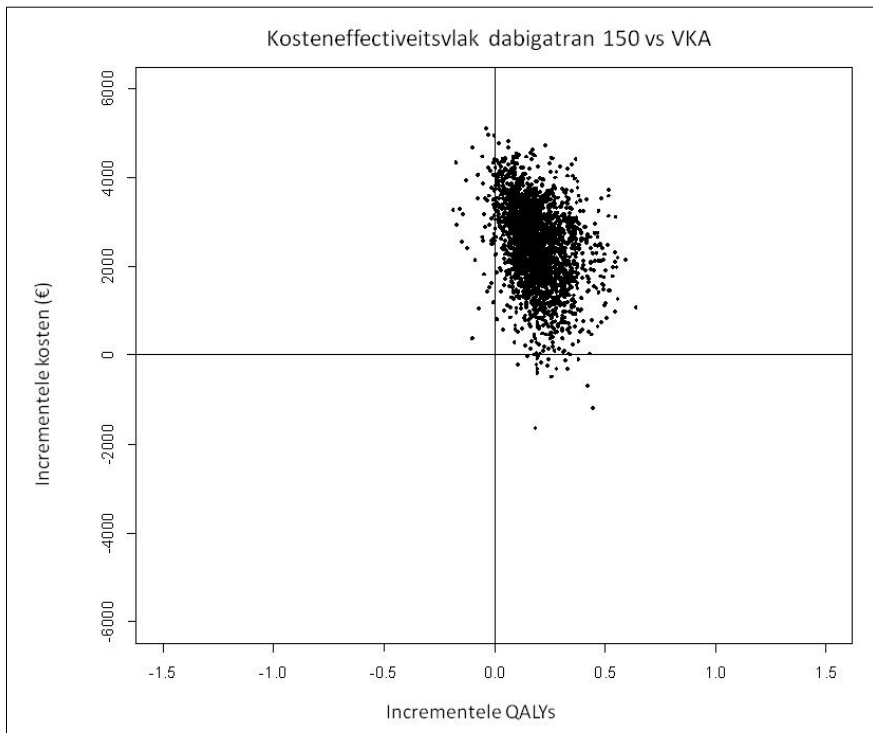
(Dis)utiliteiten gezondheidstoestanden	Waarde	Verdeling	Bron
Boezemfibrilleren (67 jarige)	0,774	Gamma (43,06 0,0052)	138
<i>Beroerte</i>			
Permanente invaliditeit (disutiliteit)	0,233	Normaal (0,233 0,0032)	139
Tijdelijke invaliditeit (disutiliteit)	0,1385	Normaal (0,1385 0,01)	137,138
Tijdelijke duur	3 maanden	Uniform (0 0,183)	137
<i>TIA</i>			
Tijdelijke invaliditeit	0,1032	Normaal (0,1032 0,01)	137,138
Duur tijdelijke invaliditeit	5 dagen	Uniform (0 0,027)	139
<i>Longembolie</i>			
Tijdelijke invaliditeit	0,1385	Normaal (0,1385 0,01)	137,138
Duur	1 maand	Uniform (0 0,183)	139
<i>Hartinfarct</i>			
Permanente invaliditeit	0,0409	Normaal (0,0409 0,002)	138
Tijdelijke invaliditeit	0,1247	Normaal (0,1247 0,01)	137,138
Duur	1 maand	Uniform (0 0,183)	139
<i>Intracraniele bloeding</i>			
Permanente invaliditeit	0,081	Normaal (0,0524 0,001)	134,138
Tijdelijke invaliditeit	0,3715		
Duur	1 maand		
<i>Extracraniele bloeding</i>			
Tijdelijke invaliditeit (disutiliteit)	0,1385	Normaal (0,1385 0,01)	137,138
Duur	1 maand	Uniform (0 0,183)	139
<i>Kleine bloeding</i>			
Tijdelijke invaliditeit (disutiliteit)	0,06	Normaal (0,06 0,01)	139
Duur	5 dagen	Uniform (0 0,183)	139
VKA gebruik	0,013	Gamma (1,3 0,01)	139
Dabigatran gebruik	0,002	Gamma (0,2 0,01)	56

Tabel 10 Kosten.

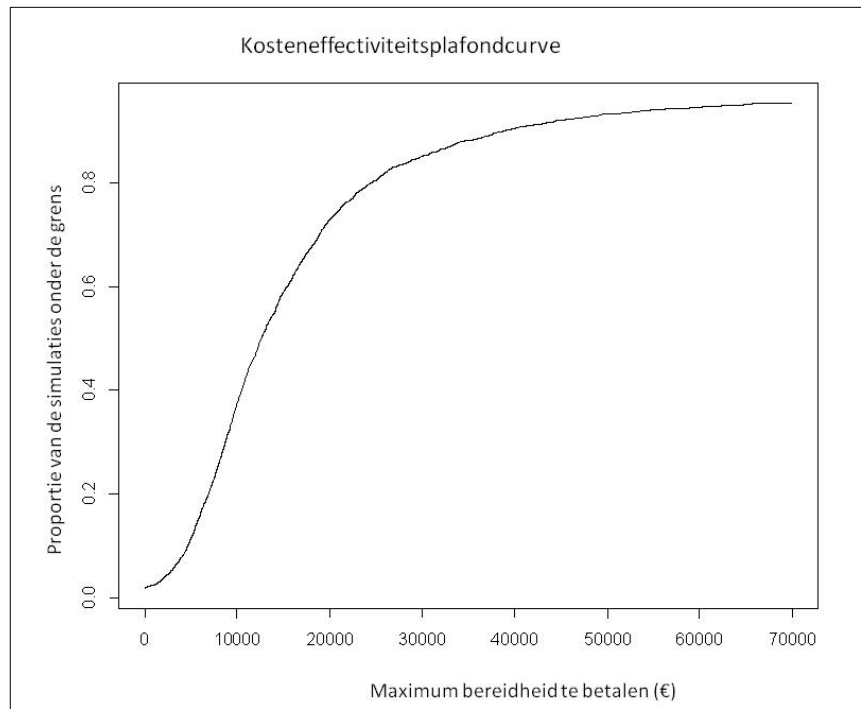
Kosten item	Waarde	Verdeling	Bron
<i>Geneesmiddelen</i>			
Dabigatran	€970,90	-	www.fk.cvz.nl
Acenocoumarol			
• Geneesmiddel	€25,55	-	FNT; www.medicijnkosten.nl
• Controle	€202,00	Driehoekig ± 25%	FNT (F vd M)
<i>Klinische Gebeurtenissen</i>			
Beroerte			140
• Maand 1	€8.179,00	Driehoekig ± 25%	
• Maanden 2-6	€3.157,10	Driehoekig ± 25%	
• Maanden 7-12	€1.775,40	Driehoekig ± 25%	
• Volgende jaren	€684,20	Driehoekig ± 25%	
Intracraniele bloeding	€28.704,65	Driehoekig ± 25%	141
Hartinfarct			142
• Jaar 1	€17.342,00	Driehoekig ± 25%	
• Volgende jaren	€1.054,00	Driehoekig ± 25%	
TIA	€6.066,83	Driehoekig ± 25%	Nza.2010
Longembolie	€4.593,74	Driehoekig ± 25%	143
Extracraniele bloeding	€4.594,83	Driehoekig ± 25%	143
Kleine bloeding	€28,24	Driehoekig ± 25%	132 (1 huisartsenbezoek)



Figuur 2 "Tornadoplot". Deze grafiek geeft weer hoe 'gevoelig de uitkomst (de IKER) is voor veranderingen in een aantal variabelen. Links staan onder elkaar de variabelen waarvoor andere waardes zijn genomen. Rechts staat met balken weergegeven wat het effect op de IKER is als de laagste waarde voor de variabele als invoer in het model wordt gebruikt (blauw), bijvoorbeeld de ondergrens van het 95% BI, en wanneer de hoogste waarde (rood) wordt genomen, bijvoorbeeld de bovengrens van het 95% BI. Van de grafiek kan afgelezen worden dat variatie van de TTR het grootste effect heeft: van kostenbesparing tot een IKER van meer dan €30.000.



Figuur 3 Resultaat van de probabilistische sensitiviteitsanalyse. Iedere punt representeert de uitkomst van een simulatie: gewonnen QALYs als x-waarde en verschil in kosten als y-waarde. De meeste punten liggen in het rechter boven kwadrant, wat betekent dat de kosten bij dabigatran gebruik consistent hoger zijn, waar gezondheidswinst tegenover staat.



Figuur 4 Costeffectiveness acceptability curve. Op de x-as is de waarde weergegeven die men (de maatschappij of een verzekeraar of andere ‘beslissers’) maximaal bereid is te betalen voor een gewonnen QALY. Op de y-as staat bij iedere waarde het deel van de simulaties dat onder die waarde uitkomt: hoe hoger de bereidheid te betalen, hoe groter de proportie simulaties die daaronder vallen, en hoe groter de waarschijnlijkheid dat het nieuwe middel kosteneffectief is.

Lijst afkortingen

<i>ACCP</i>	American College of Chest Physicians
<i>BI</i>	Betrouwbaarheidsinterval
<i>CFH</i>	Commissie Farmaceutische Hulp
<i>CHADS₂</i>	Score die het geschatte risico weergeeft op een beroerte bij mensen met boezemfibrilleren. Uitleg in de tekst
<i>CVZ</i>	College voor zorgverzekeringen
<i>DVT</i>	Diep Veneuze Trombose
<i>EMA</i>	European Medicines Agencies
<i>ESC</i>	European Society of Cardiology
<i>IGZ</i>	Inspectie voor de Gezondheidszorg
<i>INR</i>	International Normalised Ratio
<i>FDA</i>	Food and Drug Administration
<i>FNT</i>	Federatie van Nederlandse Trombosediensten
<i>GVS</i>	Geneesmiddelen Vergoedingsstelsel
<i>LMWH</i>	Low Molecular Weight Heparin
<i>NHG</i>	Nederlands Huisartsen Genootschap
<i>NICE</i>	National Institute for Health and Clinical Excellence
<i>NOAC</i>	Nieuwe Orale Anticoagulantia
<i>RCT</i>	Randomised Clinical Trials
<i>TIA</i>	Transient Ischaemic Attack
<i>TTR</i>	Time in Therapeutic Range

VKA Vitamine K antagonist
VTE Venous thromboembolism