

Apixaban[®] Eliquis[®]

Indicació avaluada: Prevenció de l'ictus i de l'embòlia sistèmica en pacients adults amb fibril·lació auricular no valvular i amb almenys un factor de risc.

COMPARADORS: warfarina, dabigatran, rivaroxaban

Punts clau

- Apixaban és el segon inhibidor directe del factor Xa autoritzat a Espanya en la prevenció de l'ictus i de l'embòlia sistèmica en pacients adults amb fibril·lació auricular no valvular.
- Apixaban ha demostrat superioritat enfront de warfarina en una variable combinada formada per ictus o embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular i almenys un factor de risc cardiovascular. Aquest benefici observat ha estat a compte de la reducció dels ictus hemorràgics.
- Apixaban presenta un risc inferior d'hemorràgies greus que warfarina. Cal confirmar aquests resultats en condicions de pràctica clínica habitual.
- La pauta recomanada d'apixaban és 5 mg dues vegades al dia. A diferència de warfarina i acenocumarol, no necessita controls periòdics de l'INR ni els ajustos de dosi corresponents.
- Apixaban requereix un ajust de dosi en pacients que presentin almenys dues de les següents característiques: edat ≥ 80 anys, pes corporal ≤ 60 kg o creatinina sèrica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromol/l). També cal ajustar la dosi en cas d'insuficiència renal greu (aclariment de creatinina [ACr] 15-29 ml/min) i no es recomana el seu ús en cas d'ACr < 15 ml/min i insuficiència hepàtica greu.
- Apixaban presenta un menor nombre d'interaccions alimentàries i farmacològiques (si bé no està exempt d'elles).
- No es disposa d'un antídote específic, fet que dificulta el seu maneig en cas d'anticoagulació excessiva o en situacions d'urgència.
- No es disposa de comparacions directes entre apixaban i altres nous anticoagulants orals aprovats per a la mateixa indicació (dabigatran i rivaroxaban) i les comparacions indirectes presenten limitacions a causa de les diferències entre els tres estudis principals.
- Apixaban constitueix una alternativa adequada als antagonistes de la vitamina K (AVK) en pacients amb hipersensibilitat o contraindicació específica als AVK, en pacients en tractament amb AVK en els quals no és possible mantenir el control de l'INR dins del rang terapèutic (2-3) malgrat un correcte compliment, i en pacients en els quals no es pot monitorar l'INR de forma adequada.

Paraules clau: fibril·lació auricular, apixaban, antagonistes de la vitamina K, warfarina.

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN PHF-APC*

N.02/2014

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Eliquis[®] 2,5 mg; 5 mg;
60 i 100 comprimits;
Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Lactosa

CODI ATC

B01AF02

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Octubre 2012

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Recepta mèdica i validació
sanitària.

DATA D'AVALUACIÓ

Novembre 2013

* Programa d'Harmonització
Farmacoterapèutica de Medicaments
en l'Àmbit de l'Atenció Primària i
Comunitària del Servei Català de la Salut



Lloc en la terapèutica

La fibril·lació auricular (FA) és l'arítmia cardíaca crònica més freqüent¹⁻³, amb una prevalença en la població general al voltant de l'1-2%^{1,2}, que augmenta amb l'edat, sent en alguns estudis superior al 8% en majors de 80 anys¹. La FA s'associa amb increment de mortalitat, aparició d'ictus i altres esdeveniments tromboembòlics, insuficiència cardíaca i hospitalitzacions, empitjorament de la qualitat de vida, disminució de la capacitat d'exercici i disfunció ventricular esquerra.

El maneig dels pacients amb FA té com a objectiu reduir els símptomes i prevenir les complicacions greus associades a la mateixa. La prevenció de les complicacions tromboembòliques es basa en el tractament antitrombòtic amb anticoagulants orals o fàrmacs antiplaquetaris. La decisió d'iniciar la teràpia antitrombòtica s'ha de basar en una valoració individualitzada del risc tromboembòlic i hemorràgic de cada pacient (sistema de classificació CHADS₂)⁴. Actualment existeix un ampli consens quant a la recomanació d'anticoagular en aquells pacients amb CHADS₂ ≥ 2.

Es disposa de cinc fàrmacs anticoagulants autoritzats per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) amb indicació en la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb FA no valvular: dos antagonistes de la vitamina K (acenocumarol i warfarina), un inhibidor directe de la trombina (dabigatran) i dos inhibidors directes del factor Xa (rivaroxaban i apixaban).

Apixaban és el segon inhibidor directe del factor Xa autoritzat a Espanya. Ha demostrat reduir els esdeveniments en la variable combinada d'ictus o embòlies sistèmiques, així com les hemorràgies greus, en pacients amb FA no valvular i almenys un factor de risc, enfront del tractament amb AVK⁵. Apixaban, com la resta de nous anticoagulants orals, no necessita monitoratge de l'INR. Això pot ser un avantatge o un desavantatge, doncs no existeix cap variable analítica, utilitzada actualment de manera rutinària en la pràctica clínica habitual, que ens permeti conèixer el grau d'anticoagulació del pacient. Els nous anticoagulants orals presenten un millor perfil d'interaccions (si bé no estan exempts), i la limitació de no comptar amb un antídoto.

No hi ha comparacions directes enfront d'altres nous anticoagulants, com dabigatran i rivaroxaban, de forma que en aquest cas no es poden treure conclusions sobre la seva eficàcia i seguretat.

Les incerteses sobre la seva seguretat i l'elevat cost de la nova teràpia fan que el seu ús es limiti a situacions concretes. Apixaban constitueix una alternativa adequada als AVK en pacients amb hipersensibilitat o contraindicació específica als AVK, en pacients en tractament amb AVK en els quals no és possible mantenir el control de l'INR dins del rang terapèutic (2-3) malgrat un correcte compliment, i en pacients en els quals no es pot monitorar adequadament l'INR.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁶

Indicació avaluada (presentacions de 2,5 mg i 5 mg): Prevenció de l'ictus i de l'embòlia sistèmica en pacients adults amb fibril·lació auricular no valvular (FANV) amb un o més factors de risc tals com: ictus o atac isquèmic transitori (AIT) previs; edat ≥ 75 anys; hipertensió; diabetis mellitus; insuficiència cardíaca simptomàtica (≥ Classe 2 escala NYHA).

Altres indicacions (presentacions de 2,5 mg): Prevenció del tromboembolisme venós (TEV) en pacients adults sotmesos a cirurgia electiva de reemplaçament de maluc o genoll.

Mecanisme d'acció⁶

Apixaban és un inhibidor directe, reversible i altament selectiu del factor Xa, que actua inhibint indirectament l'agregació plaquetària induïda per la trombina. En inhibir el factor Xa, prevé tant la formació de trombina com la formació de trombes.

Dades farmacocinètiques⁶

La biodisponibilitat d'apixaban és aproximadament del 50%. S'absorbeix ràpidament i aconsegueix concentracions màximes (C_{max}) a les 3-4 hores d'administració. La ingesta d'aliments no afecta l'AUC (àrea sota la corba) ni la C_{max} d'apixaban, i es pot prendre amb o sense aliments.

La unió a les proteïnes plasmàtiques humanes és aproximadament del 87%. Les vies d'eliminació són múltiples. S'ha recuperat aproximadament un 25% com a metabòlits, la major part en la femta. L'excreció renal suposa aproximadament el 27% del total.

Presenta un aclariment total al voltant de 3,3 l/h i una semivida aproximada de 12 hores. Es metabolitza principalment pel CYP3A4/5. Circula en el plasma principalment de forma inalterada sense presència de metabòlits actius. Apixaban és un substrat de les proteïnes transportadores, com la P-gp i la proteïna de resistència al càncer de mama (BCRP).

Dades d'eficàcia

Les dades sobre l'eficàcia d'apixaban en la prevenció d'ictus o embòlia sistèmica en pacients amb FA no valvular i almenys un factor de risc procedeixen principalment de l'estudi pivotal ARISTOTLE^{5,7}.

L'estudi ARISTOTLE⁵ és un assaig clínic aleatoritzat, fase III, multicèntric, doble cec i amb doble emmascament, en el qual 18.201 pacients amb FA no valvular i almenys un factor de risc (≥ 75 anys; ictus, atac isquèmic transitori o embolisme sistèmic previ; insuficiència cardíaca simptomàtica o fracció d'ejecció ventricular esquerra $\leq 40\%$; diabetis mellitus; hipertensió que requereix tractament), van ser distribuïts de forma aleatòria per rebre apixaban 5 mg dues vegades al dia ($n=9.120$) o warfarina a dosi ajustada per aconseguir un INR de 2-3 ($n=9.081$). En el grup d'apixaban, calia reduir la dosi a 2,5 mg dues vegades al dia en els pacients que presentessin almenys dues de les següents condicions: ≥ 80 anys, ≤ 60 kg de pes o creatinina sèrica $\geq 1,5$ mg/dl. Entre les característiques basals dels pacients inclosos en l'assaig destaquen: edat mitjana de 70 anys; pes corporal mitjà de 82 kg; percentatge de dones incloses al voltant del 35%; i valor mitjà de CHADS₂ de 2,1. La mitjana de seguiment de l'estudi va ser 1,8 anys. (Annex I).

La variable principal d'eficàcia va ser una variable combinada d'aparició d'ictus o embolisme sistèmic. La utilització de variables combinades és un recurs freqüent, sobretot en els estudis cardiovasculars, atès

Posologia i forma d'administració⁶

La dosi recomanada d'apixaban és de 5 mg administrats dues vegades al dia, per via oral.

Es recomana reduir la dosi d'apixaban a 2,5 mg administrats dues vegades al dia, en pacients amb almenys dues de les següents característiques: edat ≥ 80 anys, pes corporal ≤ 60 kg o creatinina sèrica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromol/l).

que ofereixen avantatges com augmentar la potència estadística i permetre valorar el benefici net de la intervenció, entre unes altres. Malgrat això, la seva interpretació pot resultar complicada si existeixen diferències importants entre els components quant a la seva rellevància clínica, la freqüència d'esdeveniments o l'efecte de la intervenció⁸.

L'estudi va ser dissenyat per avaluar la no inferioritat d'apixaban enfront de warfarina en la variable principal d'eficàcia i, si aquesta es confirmava, realitzar una anàlisi de superioritat. Entre les variables secundàries es va analitzar la mort per qualsevol causa i l'índex d'infart de miocardi.

Apixaban va ser superior a warfarina en la reducció dels esdeveniments inclosos en la variable principal combinada (ictus o embòlia sistèmica). Es van detectar esdeveniments en 212 pacients tractats amb apixaban (1,27% per any) enfront de 265 pacients tractats amb warfarina (1,60% per any) (grup apixaban, HR=0,79; IC 95% 0,66-0,95; $p < 0,001$ per a no inferioritat i $p = 0,01$ per a superioritat). El benefici observat amb apixaban va ser causat principalment per la reducció del percentatge d'ictus hemorràgics (RAR 0,4% a 1,8 anys). A la Taula 1 es mostren els resultats per a la variable principal, amb els seus components per separat, i altres variables secundàries d'interès.

Taula 1. Variables d'eficàcia de l'estudi ARISTOTLE⁵.

| Variables d'eficàcia | Apixaban (n=9.120) | | Warfarina (n=9.081) | | HR amb apixaban (IC 95%) | P |
|--|-----------------------|-------|------------------------|-------|-----------------------------|-----------------|
| | Nre. pacients | %/any | Nre. pacients | %/any | | |
| Variable principal: Ictus o embolisme sistèmic | 212 | 1,27 | 265 | 1,60 | 0,79 (0,66–0,95) | 0,001* 0,01† |
| <i>Components de la variable principal</i> | | | | | | |
| Ictus | 199 | 1,19 | 250 | 1,51 | 0,79 (0,65–0,95) | 0,01 |
| Ictus isquèmic o de tipus incert | 162 | 0,97 | 175 | 1,05 | 0,92 (0,74–1,13) | 0,42 |
| Ictus hemorràgic | 40 | 0,24 | 78 | 0,47 | 0,51 (0,35–0,75) | <0,001 |
| Embolisme sistèmic | 15 | 0,09 | 17 | 0,10 | 0,87 (0,44–1,75) | 0,70 |
| <i>Variables secundàries</i> | | | | | | |
| Mort per qualsevol causa | 603 | 3,52 | 669 | 3,94 | 0,89 (0,80–0,998) | 0,047 |
| Ictus, embolisme sistèmic o mort per qualsevol causa | 752 | 4,49 | 837 | 5,04 | 0,89 (0,81–0,98) | 0,02 |
| Infart de miocardi | 90 | 0,53 | 102 | 0,61 | 0,88 (0,66–1,17) | 0,37 |
| Ictus, embolisme sistèmic, infart de miocardi o mort per qualsevol causa | 810 | 4,85 | 906 | 5,49 | 0,88 (0,80–0,97) | 0,01 |
| Embolisme pulmonar o trombosi venosa profunda | 7 | 0,04 | 9 | 0,05 | 0,78 (0,29–2,10) | 0,63 |

* anàlisi de no inferioritat; † anàlisi de superioritat.

Respecte a altres variables secundàries, la mortalitat per qualsevol causa va ser menor en el grup tractat amb apixaban enfront de warfarina, encara que fregant el límit de la significació estadística (RAR 0,7% a 1,8 anys; HR=0,89; IC 95% 0,80 a 0,99).

En analitzar els resultats en funció del temps en rang terapèutic (TRT) segons centres, el resultat en la variable principal (ictus o embolisme sistèmic) va ser consistent per apixaban. Però, malgrat que aquesta anàlisi estratificada va mostrar resultats favorables per apixaban, no es va arribar a demostrar la seva superioritat enfront de warfarina en cap dels interquartils de TRT segons centre, atès que els intervals de confiança al 95% obtinguts no van ser estadísticament significatius⁷.

Dades de seguretat

S'ha investigat la seguretat d'apixaban en 5.924 pacients inclosos en estudis de prevenció de tromboembolisme venós i en 11.886 pacients inclosos en estudis de FA no valvular, amb una exposició total mitjana al fàrmac de 20 dies i 1,7 anys respectivament⁶.

En l'assaig ARISTOTLE la proporció de pacients que van presentar un efecte advers (EA) va ser similar per apixaban i warfarina (81,5% vs 83,1%). Tampoc es van observar

Adicionalment també es disposa dels resultats de l'estudi AVERROES⁹, un assaig clínic fase III, doble cec, que avaluava la superioritat d'apixaban (5 mg dues vegades al dia) enfront d'àcid acetilsalicílic (AAS) (81-324 mg/dia) en la prevenció d'ictus o embòlia sistèmica en 5.599 pacients amb FA, que no podien ser tractats amb un AVK o que es negaven a prendre'l. L'estudi va ser interromput de forma prematura a causa d'una major eficàcia d'apixaban enfront d'AAS.

diferències en el cas dels EA greus (35% vs 36,5%). Els abandonaments relacionats amb esdeveniments adversos van ser semblants entre grups (7,6% per apixaban enfront de 8,4% en el grup de warfarina)⁷.

Reaccions adverses

En el 27,8% dels pacients tractats amb apixaban i en el 34,2% dels tractats amb warfarina es van notificar EA relacionats amb el medicament. L'EA més comú va ser el sagnat, concretament (percentatges per apixaban i warfarina respectivament): epistaxis (5,0% vs 6,1%), hematúria (2,6% vs 3,2%), contusió (1,7% vs 3,2%), hematoma (1,4% vs 3,5%), sagnat gingival (1,0% vs 2,1%) i equimosis (0,9% vs 2,0%)⁵.

La variable principal de seguretat avaluada en l'ARISTOTLE va ser l'hemorràgia greu, definida com: clínicament evident, acompanyada per un descens d'hemoglobina d'almenys 2 g/dl o per transfusió de com a mínim 2 concentrats d'hematies, que es presenta en una localització crítica o amb resultat de mort. Apixaban es va associar a una menor taxa d'hemorràgies greus que warfarina. Aquests resultats van ser coincidents amb els observats en la majoria de les variables de seguretat relacionades amb hemorràgies (Taula 2, Annex II).

En l'estudi AVERROES⁹, on també es va assajar la dosi d'apixaban de 5 mg dues vegades al dia en pacients amb FA no valvular, la incidència d'hemorràgia greu va ser lleugerament superior en el grup d'apixaban (1,4% per any) que en el d'AAS (1,2%), si bé aquestes diferències no van ser estadísticament significatives (HR=1,13; IC 95% 0,74-1,75; p=0,57). L'estudi no va mostrar diferències entre apixaban i AAS en la resta de variables d'hemorràgia considerades, excepte en les hemorràgies menors que van ser més freqüents en els pacients tractats amb apixaban (6,3% per any enfront de 5,0% per any amb AAS; HR=1,24; IC 95% 1,00 a 1,53).

El percentatge de pacients amb alteracions de les proves de funció hepàtica i efectes adversos greus hepàtics

va ser similar en ambdós grups en ambdós estudis⁵. Malgrat això, manquen dades a llarg termini sobre aquest aspecte de seguretat.

No es van observar diferències en el perfil de seguretat en funció del TRT.

Contraindicacions⁶

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Sagnat actiu, clínicament significatiu.
- Hepatopatia, associada a coagulopatia i a risc de sagnat clínicament rellevant.
- Lesió o patologia amb risc significatiu de sagnat major com: úlcera gastrointestinal existent o recent; presència de neoplasmes malignes amb elevat risc de sagnat; dany cerebral o espinal recent; cirurgia cerebral, espinal o oftàlmica recent; hemorràgia intracranial recent; coneixement o sospita de varius esofàgiques; malformacions arteriovenoses; aneurismes vasculars; grans anomalies vasculars intraespinals o intracerebrals.
- Tractament concomitant amb qualsevol altre agent anticoagulant com: heparines no fraccionades; heparines de baix pes molecular; derivats d'heparines (fondaparinux); anticoagulants orals, excepte en circumstàncies de canvi de tractament d'aquests a apixaban i viceversa, o quan les heparines no fraccionades s'administrin a les dosis necessàries per mantenir la permeabilitat d'un catèter central venós o arterial.
- Apixaban conté lactosa. Els pacients amb intolerància hereditària a galactosa, insuficiència de lactasa de Lapp o problemes de malabsorció de glucosa o galactosa no han de prendre aquest medicament.

Taula 2. Resultats de seguretat (hemorràgies) en l'estudi ARISTOTLE⁵.

| Variables | Nre. (%/any) | | HR (IC 95%) | RAR (IC 95%) | NNT* (IC 95%) |
|---|--------------|--------------|--------------------|--------------------|----------------|
| | Apixaban | Warfarina | | | |
| Hemorràgia greu | 327 (2,13) | 462 (3,09) | 0,69 (0,60 a 0,80) | 0,01 (0,1 a 0,2) | 72 (51 a 123) |
| Hemorràgia intracranial | 52 (0,33) | 122 (0,80) | 0,42 (0,30 a 0,58) | 0,01 (0,00 a 0,01) | 131 (96 a 208) |
| Hemorràgia gastrointestinal | 105 (0,76) | 119 (0,86) | 0,89 (0,70 a 1,15) | NS | NA |
| Hemorràgia en una altra localització | 275 (1,79) | 340 (2,27) | 0,79 (0,68 a 0,93) | 0,01 (0,00 a 0,01) | 146 (84 a 577) |
| Hemorràgia greu i/o no greu clínicament rellevant | 613 (4,07) | 877 (6,01) | 0,68 (0,61 a 0,75) | 0,28 (0,21 a 0,35) | 40 (31 a 56) |
| Qualsevol hemorràgia | 2.356 (18,1) | 3.060 (25,8) | 0,71 (0,68 a 0,75) | 0,05 (0,04 a 0,06) | 21 (17 a 28) |

* Càlculs realitzats amb la calculadora epidemiològica del Servei Basc d'Avaluació de Tecnologies Sanitàries.

NA: no aplica; NS: no significatiu.

Precaucions⁶

Risc d'hemorràgies

Com en el cas d'altres anticoagulants, cal vigilar acuradament qualsevol signe de sagnat. Es recomana precaució en situacions clíniques amb risc elevat d'hemorràgia.

Recomanacions posològiques abans i després de procediments invasius i intervencions quirúrgiques

Cal discontinuar apixaban almenys 48 hores abans d'una cirurgia electiva o procediments invasius amb un risc moderat o elevat de sagnat i 24h abans d'una cirurgia electiva o procediments invasius amb risc baix de sagnat. Si la intervenció no pot ser retardada, cal avaluar l'augment del risc de sagnat enfront de la urgència de la intervenció. S'ha de reiniciar el tractament amb apixaban tan aviat com sigui possible, sempre que la situació clínica ho permeti i s'hagi establert una hemostàsia adequada.

Cal recordar que actualment apixaban no disposa d'un antídote específic.

Interaccions amb aliments i medicaments⁶

- Inhibidors potents del citocrom P450 3A4 (CYP3A4) i de la P-glicoproteïna (P-gp) com antimicòtics azòlics (p.ej. ketoconazole, itraconazole, voriconazole i posaconazole) o inhibidors de la proteasa de VIH (per exemple ritonavir). Aquests medicaments poden duplicar l'exposició a apixaban o augmentar-la encara més en presència de factors addicionals que incrementen l'exposició a apixaban (per exemple insuficiència renal greu).
- Inductors del CYP3A4 i de la P-gp (per exemple, rifampicina, fenitoïna, carbamazepina, fenobarbital o herba de Sant Joan). Poden causar una reducció del ~50% en l'exposició a apixaban i, per tant, han de ser co-administrats amb precaució.
- En el cas d'altres medicaments que afecten a l'hemostàsia, el tractament concomitant amb qualsevol altre anticoagulant està contraindicat. El seu ús juntament amb altres agents antiplaquetaris pot augmentar el risc de sagnat. Cal tenir precaució en pacients que estiguin rebent tractament amb antiinflamatoris no esteroïdes (AINEs), incloent AAS.
- No es recomana l'ús concomitant d'apixaban amb medicaments associats amb sagnats greus, com agents trombolítics, antagonistes dels receptors GPIIb/IIIa, tienopiridines (per exemple, clopidogrel), dipiridamole, dextran, i sulfpirazona.

Utilització en grups especials⁶

Pacients d'edat avançada: l'administració concomitant d'apixaban amb AAS en pacients d'edat avançada s'ha de fer amb precaució a causa de l'increment potencial del risc de sagnat.

Pacients pediàtrics: no hi ha dades de seguretat i eficàcia en nens i adolescents menors de 18 anys.

Insuficiència renal: no es requereix ajust de dosi en pacients amb insuficiència renal lleu o moderada. En els pacients amb insuficiència renal greu (aclariment de creatinina de 15-29 ml/min) cal reduir la dosi d'apixaban a 2,5 mg administrats dues vegades al dia. No es recomana utilitzar apixaban en pacients amb aclariment de creatinina <15 ml/min o sotmesos a diàlisis.

Insuficiència hepàtica: està contraindicat en pacients amb hepatopatia associada a coagulopatia i risc clínicament rellevant de sagnat. No es recomana el seu ús en pacients amb insuficiència hepàtica greu. S'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada (Child Pugh A o B). No és necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada. Abans d'iniciar el tractament, cal mesurar la funció hepàtica.

Embaràs: no existeixen dades sobre la utilització d'apixaban en dones embarassades. No es recomana el seu ús.

Lactància: es desconeix si apixaban o els seus metabòlits s'excreten a la llet materna. Les dades en animals mostren que sí existeix excreció i no es pot excloure un risc en nounats i lactants.

Costos

Cost incremental

A la Taula 3 es presenten els costos per pacient del tractament amb apixaban per a la indicació de prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica, en pacients amb FA no valvular. També s'inclouen dades de cost per pacient per a dabigatran i rivaroxaban (nous anticoagulants orals amb la mateixa indicació) i per al tractament de referència amb AVK (warfarina i acenocumarol).

Taula 3. Comparativa de cost del tractament avaluat enfront d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2013.

| | Apixaban | Rivaroxaban | Dabigatran | Warfarina | Acenocumarol |
|---|--|--|------------------------------|--|--|
| Presentació | Eliquis® 5 mg i 2,5 mg; 60 comp. | Xarelto® 15 mg i 20 mg; 28 comp. | Pradaxa® 110 mg i 150 mg | Aldocumar® 1 mg Aldocumar® 3 mg Aldocumar® 5 mg Aldocumar® 10 mg (totes les presentacions: 40 comp.) | Sintrom® 4 mg; 20 comp. Sintrom UNO® 1 mg; 60 comp. |
| Preu envàs (PVP)* | API5: 90,86 API2,5: 90,86 | RIV15: 84,80 RIV20: 84,80 | DA110: 98,35 DA150: 98,35 | WA1: 1,58 WA3: 3,00 WA5: 3,59 WA10: 5,74 | AC4: 2,67 AC1: 1,89 |
| Preu unitari | API5: 1,51 API2,5: 1,51 | RIV15: 3,03 RIV20: 3,03 | DA110: 1,64 DA150: 1,64 | WA1: 0,04 WA3: 0,07 WA5: 0,09 WA10: 0,14 | AC4: 0,13 AC1: 0,03 |
| Posologia | 2,5-5 mg c/12h | 20 mg c/24h€ | 1 comprimit c/12h | Individualitzada segons INR | Individualitzada segons INR |
| Cost dia | 3,03 | 3,03 | 3,28 | - | - |
| Cost tractament anual | 1.105,43 | 1.105,43 | 1.197,2 | 33 [†] | 19 (dades Catsalut) [†] , |
| Cost incremental anual enfront dels comparadors de referència | Mateix cost que rivaroxaban – 91,77€ enfront de dabigatran + 1072,43€ enfront de warfarina + 1086,43€ enfront d'acenocumarol | | | | |

API: apixaban; AC: acenocumarol; comp: comprimits; DA: dabigatran; RIV: rivaroxaban; WA: warfarina.

* PVP IVA, consultat en el catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), 16 d'octubre 2013.

[†]A causa de la individualització posològica i la variabilitat en el cost/dia, els costos anuals es van obtenir a partir de la bibliografia¹⁰.

Si addicionalment es consideren en el càlcul els costos derivats del monitoratge de l'INR, estimats entre 305-714€¹⁰, es pot aproximar que el cost incremental del canvi d'acenocumarol a apixaban seria de 372,43€ a 781,43€.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la Taula 4 es recullen les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització d'apixaban en pacients amb FA no valvular i almenys un factor de risc.

Taula 4: Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre apixaban en la indicació avaluada.

| Institució | Àmbit | Recomanació |
|---|------------|---|
| National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) | Regne Unit | Es recomana apixaban com una opció per prevenir l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb FA no valvular i almenys un factor de risc (segons indicació autoritzada) ¹¹ . |
| Scottish Medicines Consortium (SMC) | Escòcia | S'accepta l'ús d'apixaban per a la indicació autoritzada (pacients amb FA no valvular i almenys un factor de risc) ¹² . |
| Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). | Canadà | El Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recomana la inclusió d'apixaban per a la indicació de prevenció d'ictus i embòlia sistèmica, únicament per als pacients que compleixin els següents requisits: puntuació CHADS2 ≥1 i impossibilitat per aconseguir una anticoagulació adequada amb warfarina ¹³ . |

A nivell estatal, l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS) ha actualitzat les recomanacions d'ús de nous anticoagulants orals per incloure apixaban. Segons aquestes recomanacions, s'hauria de considerar el seu ús en pacients amb hipersensibilitat o contraindicació a AVK, pacients amb antecedents d'hemorràgia intracranial o pacients amb

ictus isquèmic i risc elevat d'hemorràgia intracranial, pacients que pateixen episodis tromboembòlics greus malgrat un bon control de l'INR i pacients en els quals no és possible mantenir un control de l'INR malgrat el bon compliment o en els quals és impossible accedir al control de l'INR convencional¹⁴.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre apixaban i warfarina. Els resultats s'extrapolen a acenocumarol, l'AVK majoritàriament utilitzat en el nostre àmbit.

1. Eficàcia

Apixaban va ser superior a warfarina quant a la reducció de la variable principal d'eficàcia (aparició d'ictus o embòlia sistèmica). El benefici observat amb apixaban va ser causat principalment per la reducció del percentatge d'ictus hemorràgics enfront de warfarina. Apixaban també va mostrar superioritat en la reducció de mortalitat per qualsevol causa (variable secundària), encara que en el límit de la significació estadística ($p=0,045$).

En analitzar els resultats en funció del temps en rang terapèutic (TRT) segons centres, el resultat en la variable principal (ictus o embolisme sistèmic) va ser consistent per apixaban, si bé no es va arribar a demostrar la seva superioritat enfront de warfarina en cap dels interquartils del TRT segons centres.

No es disposa de dades d'eficàcia i seguretat en els pacients que van rebre la dosi d'apixaban ajustada a 2,5 mg dues vegades al dia (30% de la població d'estudi).

Conclusió: superior.

2. Seguretat

Apixaban va produir menys hemorràgies greus, intracranials i en altres localitzacions, que warfarina, i no es van observar diferències en les hemorràgies gastrointestinals. Aquesta superioritat en el perfil hemorràgic no s'ha observat enfront del subgrup de pacients amb bon control d'INR.

Els resultats favorables a curt termini no estan avalats per experiència a llarg termini, enfront de l'àmplia experiència de warfarina.

No existeix antídot d'apixaban en cas d'anticoagulació excessiva i no hi ha mètode per monitorar la seva activitat anticoagulant, la qual cosa podria ser necessària en situacions d'emergència.

Es recomana mesurar la funció hepàtica abans d'iniciar el tractament amb apixaban⁶.

Conclusió: No concloent.

3. Pauta

Apixaban s'administra dues vegades al dia, enfront de l'administració única diària de warfarina. Malgrat això, no requereix controls periòdics de l'INR ni els ajustos de dosis corresponents, ni precaucions dietètiques especials.

El seu perfil d'interaccions farmacològiques és més favorable que el de warfarina, encara que no n'està exempt.

A causa de la seva menor semivida d'eliminació, és important que el pacient tingui una bona adherència al tractament, ja que l'oblit de dosis pot afectar a la seva efectivitat.

Conclusió: superior.

4. Cost

Conclusió: cost superior als AVK de referència (warfarina i acenocumarol).

Adicionalment es va realitzar una anàlisi comparativa entre apixaban i els altres nous anticoagulants orals actualment disponibles (dabigatran i rivaroxaban).

1. Eficàcia i 2. Seguretat

Actualment no existeix cap comparació directa entre els tres nous anticoagulants i per tant no és possible extreure conclusions sobre la seva eficàcia i seguretat comparada. Les diferències metodològiques entre els tres assajos pivotals (RE-LY per dabigatran, ROCKET-AF per rivaroxaban i ARISTOTLE en el cas d'apixaban) dificulten la comparació indirecta. Les metanàlisis publicades comparant els nous anticoagulants no estableixen diferències entre apixaban i dabigatran o rivaroxaban.

Conclusió: No concloent.

3. Pauta

Respecte als nous anticoagulants orals, apixaban presenta la mateixa posologia que dabigatran (dues administracions al dia) i major nombre d'administracions per dia que rivaroxaban.

Conclusió: inferior a rivaroxaban i similar a dabigatran.

4. Cost

Conclusió: mateix cost que rivaroxaban i menor cost que dabigatran.

Dictamen

QUALIFICACIÓ

A

El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.

B

El seu ús és adequat en situacions concretes.

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

D

Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent

Les incerteses sobre la seva seguretat i l'elevat cost de la nova teràpia fan que el seu ús es limiti a situacions concretes. Apixaban constitueix una alternativa adequada als AVK en pacients amb hipersensibilitat o contraindicació específica als AVK; pacients en tractament amb AVK en els quals no és possible mantenir el control de l'INR dins del rang terapèutic (2-3) malgrat un correcte compliment; i pacients en els quals no es pot monitorar adequadament l'INR.

Annex I. Taula d'evidència

| INFORME D'APIXABAN (prevenció d'ictus i embòlia sistèmica): TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS | | | | | | | |
|--|--|--|---|--|--|---|--|
| Referència (Autor, publicació) | Tipus d'estudi i objectiu | Població estudiada (Criteris d'inclusió i exclusió) | Pauta de tractament | Variables de mesura (end-point) | Resultats (Mida de l'efecte / valors p / Interval de confiança) | Comentaris | Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*) |
| <p>Granger CB et al. N Engl J Med 2011;365: 981-92.</p> | <p>ACA, multicèntric, fase III, doble cec, comparatiu 1: 1 amb WA.</p> <p>Objectiu: Comparar l'eficàcia i seguretat d'AP respecte a WA a doble cec, en pacients amb fibril·lació auricular i risc augmentat d'ictus.</p> <p>Disseny de no inferioritat seguit per anàlisi de superioritat.</p> <p>L'anàlisi secundària per demostrar si AP és superior a WA és la combinació de la variable principal d'eficàcia combinada amb hemorràgia major i mort per qualsevol causa.</p> | <p>N= 18.201 pacients, (mitjana d'edat 70 anys; 64,75% homes).</p> <p>AP 5 mg/12h (n=9.120).</p> <p>WA dosi ajustada (INR) (n=9. 081)</p> <p>Criteris d'inclusió: Pacients >18 anys, amb FA no valvular i almenys un dels següents factors de risc d'ictus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edat ≥75 anys. • ictus, ES o AIT previ. • insuficiència cardíaca simptomàtica en els 3 mesos anteriors o fracció d'ejecció ventricular esquerra ≤40%. • diabetis mellitus. • hipertensió que requereix tractament farmacològic. <p>Criteris d'exclusió: Pacients amb FA reversible, estenosis mitral moderada-greu, una altra condició diferent a la FA que requereixi anticoagulació (per exemple pròtesi valvular cardíaca), ictus en els 7 dies previs, necessitat de tractament amb aspirina a dosi >165 mg/dia o necessitat de tractament amb aspirina + clopidogrel, i insuficiència renal greu (creatinina sèrica >2,5 mg/dl o ClCr <25 ml/min).</p> | <p>AP 5 mg/12 h AP 2,5 mg/12 h en pacient amb dos o més dels següents criteris:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥80 anys • ≤60 kg pes • creatinina sèrica ≥1,5 mg/dl <p>WA (dosi ajustada per INR: 2-3).</p> <p>Durada: 1,8 anys (mitjana de seguiment).</p> | <p>EFICÀCIA: Variable principal: Aparició d'ictus o episodi d'embolisme sistèmic.</p> <p>Criteri de no inferioritat: límit superior de l'IC 99% de risc relatiu d'ictus o episodi embòlic d'AP comparat amb WA <1,44.</p> <p>Anàlisi de superioritat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si demostra no inferioritat en variable primària d'eficàcia, es prova la superioritat per aquesta mateixa variable. • Si demostra superioritat en variable primària de eficàcia, es prova la superioritat per hemorràgia greu. • Si demostra la superioritat per hemorràgia greu, es prova la superioritat en mort per qualsevol causa. <p>SEGURETAT: Variable principal de seguretat: Aparició d'hemorràgia greu.</p> <p>Criteris de l'ISTH: sagnat obert amb descens en hemoglobina ≤2 g/dl o transfusió de ≤2 unitats d'hematies, en àrea crítica o amb resultat de mort.</p> | <p>EFICÀCIA: Variable principal: Aparició d'ictus o embolisme sistèmic:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AP 5 mg: 1,27% per any, • WA: 1,60% per any. <p>AP 5 mg vs WA: HR=0,79; IC 95%, 0,66-0,95; p<0.001 per no inferioritat i p=0.01 per superioritat.</p> <p>Complex no inferioritat i superioritat d'eficàcia.</p> <p>SEGURETAT: Hemorràgia greu.</p> <p>AP 5 mg vs WA: HR=0,69; IC 95%, 0,60-0,80; p<0.001</p> <p>Aparició d'hemorràgia greu: AP 5 mg: 2,13%/any vs WA: 3,09%/any.</p> | <p>Comparador: Adequat. És el tractament de referència en la indicació considerada.</p> <p>Variable/s de mesura: Adequada. L'ictus i el tromboembolisme són la principal complicació lligada a morbiditat i mort en la població estudiada.</p> <p>Criteris d'inclusió i/o exclusió dels pacients: Són adequats per a la població que es pot beneficiar del tractament.</p> | <p>Total : 5 punts</p> <p>Aleatorització: 1</p> <p>Doble cec: 1</p> <p>Pèrdues: 1</p> <p>Aleatorització adequada: 1</p> <p>Emmascarament adequat: 1</p> |

AP: apixaban; EA: efecte aduers; ACA: assaig clínic aleatoritzat; FEVi: fracció d'ejecció ventricular esquerra; INR: Índex de coagulació (*International normalised ratio*); ISTH: *International Society on Thrombosis and Haemostasis*; ITT: intenció de tractar; HR: hazard ratio; WA: warfarina.

* Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3.

Annex II. Taula de seguretat

| INFORME D'APIXABAN: VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA | | | | |
|---|---|---|---|-------------------------------------|
| | | | APIXABAN | AVK (WARFARINA) |
| RAM MÉS RELLEVANTS | SUPERIOR | Hemorràgia greu -Intracranial -Altra localització | 2,13%/any 0,33%/any 1,79%/any | 3,09%/any 0,80%/any 2,27%/any |
| | | Hemorràgia greu o no greu clínicament rellevant | 4,07%/any | 6,01%/any |
| | | Qualsevol hemorràgia | 18,1%/any | 25,8%/any |
| | SIMILAR | Hemorràgia greu -Gastrointestinal | 0,76%/any | 0,86%/any |
| | | Mort per qualsevol causa | 3,52%/any | 3,94%/any |
| | | Infart de miocardi | 0,53%/any | 0,61%/any |
| TAXA D'ABANDONAMENTS | % d'abandonaments per RAM en principal ACA (rang) (N) | 7,6% | 8,4% | |
| LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA (Existeix informació en els següents grups?) | Nens | Sense dades | Sense dades | |
| | Ancians | Concentracions plasmàtiques majors (AUC mitjana 32% superior), sense diferència en Cmax. | Controlats amb especial precaució. (Fitxa tècnica Sintrom®). | |
| | Embaràs | Sense dades. No recomanat. | Contraindicat. | |
| | Lactància | Sense dades No es pot excloure el risc. | Es pot utilitzar. | |
| | Comorbiditat - Insuficiència hepàtica (IH) - Insuficiència renal (IR) | Contraindicat en hepatopatia, associada a coagulopatia i a risc de sagnat clínicament rellevant. En IR greu (Cl Cr 15-29 ml/m) dosi apixaban: 2,5 mg 2 vegades/dia. No recomanat en ClCr <15 ml/m). | Contraindicat en IH i IR greus. Es pot utilitzar en IR moderada. | |
| INTERACCIONS | Impacte sobre la salut | Fàrmacs que afecten la coagulació (anticoagulants, antiagregants plaquetaris, AINE, trombolítics, etc.). +++ | Fàrmacs que afecten la coagulació. +++ | |
| | | Metabolisme hepàtic (CYP3A4 i P-gp): Inhibidors: antimicòtics azòlics, inhibidors proteasa, etc. Inductors: rifampicina, fenitoïna, carbamazepina, fenobarbital, herba de Sant Joan, etc.). ++ | Múltiples. (Es controlen amb l'INR). | |
| | | - | Interaccions amb aliments. (Es controlen amb l'INR). ++ | |

ACA: assaig clínic aleatoritzat; AVK: antagonistes de la vitamina K; EMA: European Medicines Agency; EPAR: *European public assesment report*; IH: insuficiència hepàtica; INR: Índex de coagulació (*International normalised ratio*); IR: insuficiència renal; RAM: reacció adversa a medicament.

Annex II. Taula de seguretat

| INFORME D'APIXABAN: VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA | | | |
|---|---|--|--|
| | | APIXABAN | AVK (WARFARINA) |
| EFFECTE DE CLASSE | Efectes adversos i/o interaccions pròpies del grup terapèutic | Hemorràgies. No hi ha antídote. | Hemorràgies. Existeix antídote. |
| POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ | Relacionats amb la posologia i la forma d'administració | Seguiment menys estret del pacient. | Per dosis irregulars i necessitat de canvis de dosi. |
| PLA DE RISCOS I ALERTES DE SEGURETAT | - | Identifica risc d'hemorràgia (important) i d'augment d'enzims hepàtics. Considera risc potencial de lesió hepàtica. Identifica falta d'informació sobre ús en pacients amb: insuficiència renal o hepàtica greu; menors de 18 anys; embarassades i en lactància; portadors de pròtesis valvulars; sobre ús fora d'indicació; i ús a llarg termini >3 anys. | No. |
| DADES DE SEGURETAT A LLARG TERMINI | (Font: estudis post comercialització, ACA a llarg termini, estudis de seguiment dels ACA, EPAR) | No. | Sí. (Diversos estudis de cohort). |
| VALORACIÓ GLOBAL DE RAM | - | No concloent. | - |

ACA: assaig clínic aleatoritzat; AVK: antagonistes de la vitamina K; EMA: European Medicines Agency; EPAR: *European public assesment report*; IH: insuficiència hepàtica; INR: Índex de coagulació (*International normalised ratio*); IR: insuficiència renal; RAM: reacció adversa a medicament.



BIBLIOGRAFIA

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. 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: 2369-429.
2. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42: 227-76.
3. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Criins HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. 2011 ACCF/AHA/HRS. Focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006. Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123(10): e269-367. PMID: 21382897.
4. Abdel-Kader Martín L, Bautista Paloma FJ, Bautista Pavés A, Beltrán Calvo C, Castro Gómez JA, Hevia Álvarez E et al. Guía para la elección de tratamiento anticoagulante oral en la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular no valvular. Guía completa 2012. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).
5. ARISTOTLE-Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365: 981-92.
6. Fitxa tècnica d'Eliquis (Apixaban). Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. 2012. [Consultat 17-09-2013]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
7. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR Variation Assessment report for Eliquis. 20 September 2012. EMA/641505/2012. European Medicines Agency. London: The Agency. [Consultat 07-09-2013]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002148/WC500136575.pdf
8. Ferreira-González I, et al. Variables de resultado combinadas en los ensayos clínicos. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(3): 283-90.
9. AVERROES- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9): 806-17.
10. Gómez D, Paladio N, Almazán C. Dabigatran etexilat en la profilaxi de l'accident vascular cerebral de l'embolisme sistèmic en fibril·lació auricular no valvular. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.
11. Adam J, Squire I, Ades AE, Braybrooke J, Bryant G England A et al. NICE. Final appraisal determination. Apixaban for preventing stroke and systemic embolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. NICE Technology Appraisal Guidance. 275 guidance.nice.org.uk/ta275. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Manchester. Disponible a: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14086/62874/62874.pdf>
12. Apixaban 2.5 mg and 5 mg film-coated tablets (Eliquis®) SMC no. (836/13). [Consultat 17-09-2013]. Disponible a: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/apixaban_Eliquis_FINAL_January_2013_Amended_060213_for_website.pdf
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. Final CDEC Recommendation. Apixaban (Eliquis-Bristol Myers Squibb Canada and Pfizer Canada Inc). New Indication: Prevention of Stroke and Systemic Embolism in Patients with Atrial Fibrillation.
14. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V3/06062013. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2013.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: **Apixaban**. Prevenció de l'ictus i de l'embòlia sistèmica en pacients adults amb fibril·lació auricular no valvular i amb almenys un factor de risc. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014.

© 2014, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, Març 2014. Barcelona

Dipòsit Legal: B 5414-2014