



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE
EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

APIXABÁN
en fibrilación auricular no valvular

Nombre comercial y presentaciones	▼ ELIQUIS® (Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG) 5 mg, 60 comprimidos (90,86€)
Excipiente	Lactosa
Condiciones de dispensación	Receta médica. Requiere Visado de Inspección
Procedimiento de autorización	Procedimiento centralizado
Fecha de comercialización	Junio 2013
Fecha de evaluación	Noviembre 2013
Código ATC y grupo terapéutico	B01AF02 (Inhibidores directos del factor X_a)

NUEVA INDICACIÓN¹

Prevención de ictus y embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA) no valvular con uno o más factores de riesgo, tales como ictus previo o ataque isquémico transitorio, edad superior o igual a 75 años, hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca sintomática de Clase II (NYHA) o mayor.

Medicamento sujeto a condiciones restringidas de prescripción y que requieren visado previo de la Inspección para su financiación por el Sistema Nacional de Salud:

Inicio de tratamiento anticoagulante:

- Paciente con alergia o contraindicación para recibir tratamiento con warfarina o acenocumarol.
- Paciente con antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o riesgo elevado de hemorragia intracraneal, definido como la combinación de HAS-BLED ≥ 3 y al menos una de las siguientes condiciones: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples.

Tratamiento previo con warfarina o acenocumarol:

- Paciente que ha iniciado tratamiento con un antagonista de la vitamina K en el que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico.
- Se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico en los últimos 6 meses sea inferior al 65% (Método Rosendaal) o cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico sea inferior al 60%.
- Imposibilidad de monitorización adecuada del INR del paciente.
- Cuando el paciente ha presentado episodios graves tromboembólicos arteriales o hemorrágicos, a pesar de un buen control de INR.

Prescripción inicial por especialista en cardiología, medicina interna, traumatología, hematología, neurología y medicina de familia.

Indicaciones autorizadas previamente (no se evalúan en este informe): prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

CONTRAINDICACIONES¹

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Sangrado activo, clínicamente significativo.
- Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante.
- Lesión o patología con un riesgo significativo de sangrado mayor como una úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasmas malignos con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; reciente cirugía cerebral, espinal u oftálmica; hemorragia intracraneal reciente; sospecha o conocimiento de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o grandes anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, dabigatrán, etc.), excepto en circunstancias de cambio de tratamiento de estos a apixabán y viceversa o cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter central venoso o arterial.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Apixabán es un inhibidor directo y reversible del factor X_a que inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina, sin efectos directos sobre la agregación plaquetaria.

FARMACOCINÉTICA¹

Se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C_{max}) a las 3-4 h de la administración. La ingesta de alimentos no afecta el AUC ni la C_{max} de apixabán, pudiendo tomarse con o sin alimentos.

La unión a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 87%. Las vías de eliminación son múltiples. Se ha recuperado aproximadamente un 25% como metabolitos, la mayor parte en las heces. La excreción renal supone aproximadamente el 27% del total.

Presenta un aclaramiento total de alrededor de 3,3 l/h y una semivida aproximada de 12 h. Es metabolizado principalmente por el CYP3A4/5. Apixabán circula en el plasma principalmente en forma inalterada sin presencia de metabolitos activos. Apixabán es un sustrato de las proteínas transportadoras, como la P-gp y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Dosis recomendada: 5 mg, 2 veces al día, por vía oral.

Se recomienda reducir la dosis a 2,5 mg administrados 2 veces al día en pacientes con al menos dos de las siguientes características: edad ≥80 años, peso corporal ≤60 kg o creatinina sérica ≥1,5 mg/dl (133 µmol/l).

En aquellos casos que se considere necesario realizar un cambio de tratamiento debería tomarse en cuenta lo siguiente:

- *de antagonista de la vitamina K (AVK) a apixabán:* discontinuar el tratamiento con AVK e iniciar el tratamiento con apixabán cuando INR < 2,0.
- *de apixabán a AVK:* continuar la administración de apixabán durante al menos 2 días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de coadministración de apixabán con AVK, medir el INR antes de la próxima dosis programada de apixabán. Continuar la coadministración hasta que el INR sea ≥ 2,0.

EFICACIA CLÍNICA²⁻¹⁵

En la evaluación de la eficacia y seguridad de apixabán en su nueva indicación se han considerado el informe EPAR de la EMA², el estudio *ARISTOTLE*³ (ensayo clínico pivotal) y el estudio *AVERROES*⁴.

El ensayo clínico *ARISTOTLE-J*⁵ no se considera en esta evaluación por haberse realizado en pacientes japoneses lo que implica diferencias farmacocinéticas poblacionales y diferencias en los objetivos de control del INR que no permiten su aplicabilidad en nuestro medio.

No se dispone de estudios comparativos que evalúen la eficacia y seguridad de apixabán frente a acenocumarol, dabigatrán o rivaroxabán.

El estudio *ARISTOTLE*³, ensayo clínico en fase III, multicéntrico, doble ciego, comparó apixabán frente a warfarina. 18.201 pacientes se distribuyeron de forma aleatoria para recibir apixabán (n=9.120) o warfarina (n=9.081). Los pacientes incluidos presentaron FA no valvular con al menos uno de los siguientes factores de riesgo: ≥ 75 años; ictus, ataque isquémico transitorio o embolismo sistémico previo; insuficiencia cardíaca sintomática durante los 3 meses anteriores o fracción de eyección ventricular izquierda (FEVi) $< 40\%$; diabetes mellitus o hipertensión que requiere tratamiento farmacológico. Se excluyeron los pacientes con FA debida a causa reversible, estenosis mitral moderada o grave, condiciones distintas a FA que requieren anticoagulación (p.ej. válvula cardíaca protésica), ictus en los 7 días anteriores, ácido acetilsalicílico (AAS) > 165 mg/día o AAS+clopidogrel e insuficiencia renal grave (creatinina sérica $> 2,5$ mg/dl [$221 \mu\text{mol/l}$] o aclaramiento de creatinina ACr calculado < 25 ml/min)³.

El grupo tratado con apixabán recibió una dosis de 5 mg/día 2 veces al día, rebajándose la dosis a la mitad (2,5 mg 2 veces al día) si concurrían dos o más de las siguientes condiciones: ≥ 80 años, ≤ 60 kg de peso y ACr $\geq 1,5$ mg/dl. En el grupo tratado con warfarina (se administraron comprimidos de 2 mg ajustando la dosis para alcanzar un INR de 2,0 a 3,0. La mediana de seguimiento del estudio fue de 1,8 años³.

La variable principal de eficacia fue la aparición de ictus o embolismo sistémico. Las variables

secundarias de eficacia fueron: muerte por cualquier causa, índice de infarto de miocardio.

La hipótesis primaria de no inferioridad requiere que apixabán conserve al menos el 50% de la reducción relativa de riesgo de ictus o embolismo sistémico asociado a warfarina (estimada en un 62%, según seis ensayos clínicos anteriores). La hipótesis proporciona un límite inferior para el IC95% de 1,88 para el riesgo relativo con placebo comparado con warfarina, siendo el 50% de este valor 1,44 (o 1,38 en escala logarítmica). Se estableció como criterio de no inferioridad que el límite superior del IC99% de riesgo relativo de ictus o episodio embólico de apixabán comparado con warfarina fuese $< 1,44$ ³.

Las pérdidas durante el seguimiento fueron 51 del grupo apixabán y 39 del grupo warfarina. Se registró el desconocimiento del estado vital de 380 pacientes al final del estudio debido a: retirada del consentimiento (92 pacientes del grupo de apixabán y 107 del grupo warfarina), pérdidas de seguimiento (35 pacientes del grupo de apixabán y 34 del grupo de warfarina), otras causas (53 pacientes del grupo apixabán y 59 del grupo warfarina)³.

Los resultados respecto a la variable principal fueron: aparición de ictus o embolismo sistémico en 212 pacientes tratados con apixabán (1,27% por año) comparado con 265 tratados con warfarina (1,60% por año) (grupo apixabán, HR=0,79; IC95%: 0,66 a 0,95; $p < 0,001$ para no inferioridad y $p = 0,01$ para superioridad). El índice de ictus hemorrágico fue un 49% inferior con apixabán que con warfarina y el ictus isquémico o de tipo incierto un 8% inferior con apixabán que con warfarina. El ictus mortal o discapacitante ocurrió en 84 pacientes con apixabán (0,50% por año) frente a 117 con warfarina (0,71% por año) (HR=0,71; IC95%: 0,54 a 0,94). El ictus isquémico ocurrió en 149 pacientes del grupo apixabán y en 155 del warfarina y el ictus de tipo desconocido en 14 del grupo apixabán y 21 en el de warfarina. Entre los casos de ictus isquémico, la transformación hemorrágica ocurrió en 12 pacientes en el grupo apixabán y 20 en el warfarina. El ictus mortal ocurrió en 42 pacientes con apixabán y 67 con warfarina³.

Respecto a los resultados secundarios, el índice de muerte por cualquier causa fue inferior en el grupo

tratado con apixabán frente warfarina (3,52% por año vs 3,94% por año (HR=0,89; IC95%: 0,80 a 0,99; p=0,047). El índice de muerte por causa cardiovascular (incluyendo muerte por ictus hemorrágico) fue 1,80% por año en el grupo apixabán y 2,02% por año en el warfarina (HR=0,89; IC95%: 0,76 a 1,04) y el índice de muerte por causa no cardiovascular (incluyendo hemorragia mortal distinta al ictus hemorrágico) fue del 1,14% por año en el grupo apixabán y 1,22% por año en el de warfarina (HR=0,93; IC95%: 0,77 a 1,13). No hubo diferencias significativas en el índice de infarto de miocardio con apixabán y warfarina³.

Cuando se analizaron los resultados en función del tiempo en rango terapéutico (TRT), no se observó superioridad de apixabán frente a warfarina en las muertes por cualquier causa, en aquellos pacientes que estaban bien controlados con warfarina. Se observó una eficacia reducida en los pacientes aleatorizados en la Unión Europea: HR ictus/ES = 0,92; (IC95%: 0,56 a 1,52), HR muerte por cualquier causa = 0,89 (IC95%: 0,68 a 1,18). Esto podría atribuirse probablemente al mejor control del INR (media 68,93%)².

En el ensayo *ARISTOTLE*, sólo un número reducido de pacientes fueron tratados con la dosis reducida de apixabán (2,5 mg 2 veces al día) y en ellos no se ha demostrado mayor efectividad ni seguridad.

Tabla 1. Resultados de eficacia estudio ARISTOTLE³.

Resultados	Apixabán (n=9.120)		Warfarina (n=9.081)		HR con apixabán (IC95%)	p
	n	%/año	n	%/año		
Variable principal: ictus o embolismo sistémico	212	1,27	265	1,60	0,79 (0,66 a 0,95)	0,001 (n.i.) 0,01 (sp.)
<i>Componentes de la variable principal</i>						
Ictus	199	1,19	250	1,51	0,79 (0,65 a 0,95)	0,01
Ictus isquémico o de tipo incierto	162	0,97	175	1,05	0,92 (0,74 a 1,13)	0,42
Ictus hemorrágico	40	0,24	78	0,47	0,51 (0,35 a 0,75)	<0,001
Embolismo sistémico	15	0,09	17	0,10	0,87 (0,44 a 1,75)	0,70
<i>Variables secundarias</i>						
Muerte por cualquier causa	603	3,52	669	3,94	0,89 (0,80 a 0,998)	0,047
<i>Otras</i>						
Ictus, embolismo sistémico, o muerte por cualquier causa	752	4,49	837	5,04	0,89 (0,81 a 0,98)	0,02
Infarto de miocardio	90	0,53	102	0,61	0,88 (0,66 a 1,17)	0,37
Ictus, embolismo sistémico infarto de miocardio, o muerte por cualquier causa	810	4,85	906	5,49	0,88 (0,80 a 0,97)	0,01
Embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda	7	0,04	9	0,05	0,78 (0,29 a 2,10)	0,63

Entre las **limitaciones del estudio ARISTOTLE** se consideran las siguientes:

- Se excluyeron pacientes con un aclaramiento de creatinina $\text{ClCr} < 25 \text{ ml/min}$.
- Se excluyeron los pacientes que presentaban elevación de las enzimas hepáticas (ALT y/o $\text{AST} \times 2 > \text{normal}$) o de la bilirrubina total ($1,5 > \text{normal}$), lo que cuestiona la validez externa de este ensayo para estos pacientes⁶.
- Se incluyó una población con una edad media relativamente baja (70 años), con un peso medio relativamente alto (82 kg) y un porcentaje de mujeres llamativamente bajo (35,5%), respecto a la población habitual candidata a este tratamiento en nuestro medio.
- El índice de abandonos global fue mayor con warfarina que con apixabán (27,5% vs 25,3%, $p=0,001$) y ambos superiores a los reflejados en los ensayos clínicos fase III realizados con dabigatrán y rivaroxabán (16,6% vs 21%) y (22% vs 24% respectivamente) aunque puede estar influenciado por las diferencias en el diseño de los estudios.
- La reducción en la incidencia de ictus observada con apixabán se debió principalmente a la reducción de ictus hemorrágico.
- Aproximadamente el 30% de los pacientes de cada grupo tomaban AAS junto a la medicación administrada en el estudio, lo que puede haber aumentado el riesgo de sangrado en todos los pacientes.
- Los pacientes tratados con la dosis reducida de apixabán (2,5 mg 2 veces al día) fueron un número reducido y en ellos no se ha demostrado mayor efectividad ni seguridad.
- Los resultados de la variable principal se analizaron sólo por ITT, lo que tiende a subvalorar cualquier diferencia entre los grupos de estudio y por tanto incrementa el riesgo de error para encontrar no-inferioridad cuando existe una diferencia real. No obstante, dado los resultados obtenidos en la valoración de la superioridad analizada como objetivo secundario, este riesgo podría ser bajo.

- Existe cierta heterogeneidad metodológica en diseño -definición de las variables, población incluida y excluida (los pacientes incluidos en el estudio *ROCKET-AF* (rivaroxabán) presentan una puntuación mayor en la escala CHADS_2 (3,47) que los incluidos en los ECA realizados con dabigatrán (2,1 en *RE-LY*) y apixabán (2,1 en *ARISTOTLE*), etc.- en los ensayos clínicos realizados con los nuevos anticoagulantes orales lo que dificulta la comparación². Se han publicado varios metanálisis que engloban los ensayos de los nuevos anticoagulantes orales (ACO)⁷⁻¹³. No obstante, sus resultados deben interpretarse con precaución y no son suficientemente robustos para establecer diferencias fiables entre los nuevos ACO¹⁴. Por otra parte, dado el elevado número global de pacientes incluidos en los estudios, se podría enfatizar la significación estadística de diferencias pequeñas, no relevantes clínicamente, entre los distintos fármacos¹⁰.

El estudio **AVERROES**⁴, ensayo clínico en fase III, doble ciego, comparó apixabán (5 mg 2 veces al día) frente a AAS (81-324 mg/día), con un diseño de superioridad, en 5.599 pacientes con FA que no podían ser tratados con un AVK o que se negaban a tomarlo. La variable principal de eficacia fue la aparición de ictus (isquémico o hemorrágico) o embolismo sistémico. Como variables secundarias se incluyeron los índices de infarto de miocardio, muerte por causa vascular y muerte por cualquier causa, así como combinación de eventos vasculares graves. El estudio se interrumpió prematuramente debido a una clara mayor eficacia de apixabán frente a AAS, siendo el periodo de seguimiento medio de 1,1 año.

Entre las limitaciones de este estudio, se ha cuestionado la idoneidad del criterio de inadecuación al tratamiento con AVK de los pacientes así como las dosis de AAS utilizadas^{2,14,15}. No obstante, la principal limitación del estudio *AVERROES* es que apixabán no se comparó con ninguno de los comparadores de referencia por lo que los datos de eficacia no se incluyen en esta evaluación.

SEGURIDAD

Reacciones adversas

La seguridad de apixabán se ha investigado en 5.924 pacientes incluidos en estudios de prevención de TEV y 11.886 pacientes incluidos en estudios de FA no valvular, con una exposición total media al fármaco de 20 días y 1,7 años, respectivamente¹.

En el **estudio ARISTOTLE**, los análisis de efectos adversos y seguridad se realizaron sobre la población en tratamiento, es decir, todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de medicamento. La proporción de pacientes que presentaron un efecto adverso fue similar para apixabán y warfarina (81,5% vs 83,1%); también fue similar la proporción de pacientes que presentaron un efecto adverso grave (35,0% vs 36,5%)³. Los efectos adversos relacionados con sangrado se presentaron en menos pacientes del grupo apixabán (25,2%) que en el de warfarina (32,7%)².

Los **efectos adversos relacionados con el medicamento** se notificaron en el 27,8% de los tratados con apixabán y el 34,2% con warfarina. El tipo de efecto adverso más común fue el sangrado, siendo más específicamente: epistaxis (apixabán 5,0%; warfarina 6,1%), hematuria (apixabán 2,6%; warfarina 3,2%), contusión (apixabán 1,7%; warfarina 3,2%), hematoma (apixabán 1,4%; warfarina 3,5%), sangrado gingival (apixabán 1,0%; warfarina 2,1%) y equimosis (apixabán 0,9%; warfarina 2,0%)².

Los **abandonos** relacionados con efectos adversos fueron: 688 (7,6%) en el grupo apixabán y 758 (8,4%) en el grupo warfarina².

Las alteraciones de las pruebas de función hepática y efectos adversos graves relacionados con el hígado se observaron en proporción similar en los grupos apixabán y warfarina³. Sin embargo, son necesarios datos a largo plazo sobre este aspecto de seguridad.

En el **estudio ARISTOTLE**, la variable principal de seguridad fue la hemorragia grave, definida como clínicamente evidente acompañada por un descenso de hemoglobina de al menos 2 g/dl o por transfusión de al menos 2 packs de hematíes, que se presenta en una localización crítica o con resultado de muerte. La variable secundaria de seguridad fue la combinación de hemorragia grave y hemorragia no grave clínicamente relevante. También se incluyeron como otros resultados de seguridad: cualquier sangrado, otros efectos adversos y las anormalidades de la función hepática³. Apixabán se mostró superior a warfarina en la variable principal de seguridad: hemorragia grave. Apixabán se asoció con un número de episodios hemorrágicos graves de todo tipo, significativamente inferior que warfarina (ver tabla 2). La incidencia de muertes por efectos adversos fue inferior en el grupo apixabán (4,7%) vs warfarina (5,2%) durante el periodo de tratamiento. El índice de hemorragia de cualquier tipo fue del 18,1%/año en el grupo apixabán y 25,8%/año en el de warfarina².

No se observa un mejor perfil de seguridad de apixabán cuando se tiene en cuenta el subgrupo de pacientes con buen control del INR.

Tabla 2. Resultados de seguridad estudio ARISTOTLE³.

Apixabán n(%/año)	Warfarina n(%/año)	HR (IC95%) ³	RAR (IC95%)*	NNT (IC95%)*
Variable principal				
Hemorragia grave				
327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60 a 0,80)	0,02 (0,01 a 0,02)	66 (48 a 110)
Localización:				
- Hemorragia intracraneal				
52 (0,33)	122 (0,80)	0,42 (0,30 a 0,58)	0,01 (0,00 a 0,01)	129 (94 a 203)
- Hemorragia gastrointestinal				
105 (0,76)	119 (0,86)	0,89 (0,70 a 1,15)		
- Hemorragia otra localización				
275 (1,79)	340 (2,27)	0,79 (0,68 a 0,93)	0,01 (0,00 a 0,01)	137 (80 a 492)
Variable secundaria				
Hemorragia grave y/o no grave clínicamente relevante				
613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61 a 0,75)	0,03 (0,02 a 0,04)	34 (27 a 47)
Otros resultados				
Cualquier hemorragia				
2.356 (18,1)	3.060 (25,8)	0,71 (0,68 a 0,75)	0,08 (0,07 a 0,09)	13 (11 a 15)

*Nota: Cálculos realizados con la [calculadora epidemiológica](#) del Servicio Vasco de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Aunque el estudio **AVERROES** no compara apixabán frente a ninguno de los comparadores seleccionados, se considera la seguridad por el interés que tiene este aspecto para cualquier medicamento nuevo. La variable principal de seguridad fue la aparición de hemorragia grave (definida de la misma manera que en el estudio *ARISTOTLE*). La incidencia de hemorragia grave fue del 1,4% por año en el grupo apixabán y 1,2% por año en el AAS (HR=1,13; IC95%: 0,74 a 1,75; p=0,57 con apixabán)⁴. El estudio no mostró diferencias entre apixabán y AAS en los índices de cualquier tipo de hemorragia, excepto en las hemorragias menores que fueron más frecuentes con apixabán (188; 6,3% por año con apixabán vs 153; 5,0% por año con AAS; HR 1,24, IC95%; 1,00 a 1,53; p=0,05; NNH=77)⁶. Las alteraciones en las pruebas de función hepática fueron similares en ambos grupos^{4,15}, si bien, serían necesarios datos a largo plazo¹⁵.

La principal desventaja de apixabán en comparación con un AVK es la falta de un antídoto específico o un método para controlar la actividad anticoagulante (que puede ser necesario en situaciones de

emergencia), desventajas que comparten los nuevos ACO (dabigatrán y rivaroxabán). No obstante, algunos datos muestran que la absorción se puede disminuir con carbón adsorbente y la eliminación se puede mejorar mediante diálisis².

Algunos metanálisis consideran que apixabán se asocia a menor riesgo de hemorragia grave y gastrointestinal que dabigatrán y rivaroxabán⁸ y que apixabán y rivaroxabán se asocian con menor riesgo que dabigatrán de infarto de miocardio¹³ y eventos coronarios¹² mientras que otros metanálisis no presentan diferencias de seguridad entre los nuevos ACO^{7,9-11}.

Advertencias y precauciones especiales de uso¹

- **Riesgo de hemorragia:** se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que toman apixabán y muestren cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en situaciones clínicas con un riesgo aumentado de hemorragia. Se debe interrumpir la administración de apixabán en el caso de una hemorragia grave.

- **Cirugía y procedimientos invasivos:** apixabán debe discontinuarse al menos 48 h antes de una cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo moderado o elevado de sangrado. Esto incluye intervenciones para las que no puede excluirse la probabilidad de sangrado clínicamente significativo, o para las que el riesgo de sangrado es inaceptable. Apixabán debe discontinuarse al menos 24 h antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo bajo de sangrado. Esto incluye intervenciones para las cuales se espera que cualquier sangrado producido sea mínimo, no-crítico por la localización o fácilmente controlable. Si no puede retrasarse la cirugía o los procedimientos invasivos, deben tomarse las precauciones apropiadas, teniendo en consideración el riesgo aumentado de sangrado. Este riesgo de sangrado debe sopesarse con respecto a la urgencia de la intervención. El tratamiento con apixabán debe reiniciarse tan pronto como sea posible, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasis adecuada.
- Se excluyó de los ensayos clínicos a los **pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GOT/GPT >2xLSN) o bilirrubina total $\geq 1,5xLSN$** . Por tanto, debe utilizarse con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento, se debe monitorizar la función hepática.
- **Embarazo:** no existen datos sobre la utilización de apixabán en mujeres embarazadas. No se recomienda su uso durante el embarazo.
- **Lactancia:** se desconoce si apixabán o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que apixabán se excreta en la leche. Debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/suspender el tratamiento con apixabán.

Interacciones¹

Uso en situaciones especiales¹

- **Pacientes con insuficiencia renal:** no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) deben reducir la de apixabán a 2,5 mg administrados 2 veces al día. No se recomienda su uso en pacientes con aclaramiento de creatinina <15 ml/min o en pacientes sometidos a diálisis.
- **Pacientes con insuficiencia hepática:** está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de sangrado. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B). No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.
- **Inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y de la P-glicoproteína (P-gp):** no se recomienda el uso de apixabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, tales como antimicóticos azólicos (p.ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (p.ej., ritonavir). Estos medicamentos pueden duplicar la exposición a apixabán o aumentarla aún más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a apixabán (p.ej., insuficiencia renal grave). Se espera que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la P-gp (p.ej., diltiazem, naproxeno, amiodarona, verapamilo, y quinidina) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixabán. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixabán en administración concomitante con inhibidores menos potentes del CYP3A4 y/o la P-gp.
- **Inductores del CYP3A4 y de la P-gp:** la administración concomitante de apixabán con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (p.ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede causar una reducción de ~50% en la exposición a apixabán. Los inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp deben co-administrarse con precaución.

- Puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada cuando se coadministran apixabán con fármacos **antiagregantes plaquetarios**. Apixabán se debe administrar con precaución cuando se administra concomitantemente con AINE (incluyendo AAS) dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado.
- No se recomienda el uso concomitante de apixabán con **medicamentos asociados con sangrados graves** como: agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, tienopiridinas (p.ej., clopidogrel), dipyridamol, dextrano y sulfpirazona.

Plan de Riesgos de la EMA²

La EMA ha establecido un plan de riesgos asociado a apixabán que incluye como riesgos identificados: el riesgo de sangrado, considerado importante, y el riesgo de elevación transitoria de los valores de las pruebas de función hepática. Como riesgo potencial, se considera el de lesión hepática. De forma coherente con lo recomendado para la indicación de apixabán en TEV, también en esta nueva indicación se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de administrar apixabán. Respecto al riesgo de sangrado, se propone rellenar un cuestionario que recoja información sobre los episodios de hemorragia grave y las intervenciones realizadas para controlar el sangrado².

ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparadores: acenocumarol, warfarina (se extrapolan los resultados de warfarina a acenocumarol, que es el AVK mayoritariamente

utilizado en nuestro medio), **dabigatrán y rivaroxabán**.

Eficacia. SUPERIOR a warfarina, aún cuando el beneficio fue menor en los subgrupos con buen control del INR.

No se pueden obtener conclusiones firmes de la eficacia comparada frente a dabigatrán y rivaroxabán debido a la ausencia de comparaciones directas.

Seguridad. NO CONCLUYENTE. Apixabán produjo menos hemorragias graves, intracraneales y en otras localizaciones que warfarina y sin diferencias en las hemorragias gastrointestinales. Esta superioridad en el perfil hemorrágico no se ha observado frente al subgrupo de pacientes con buen control de INR.

Los resultados favorables a corto plazo no están avalados por experiencia a largo plazo, frente a la amplia experiencia de warfarina.

No existe antídoto de apixabán en caso de anticoagulación excesiva y no existe método para monitorizar su actividad anticoagulante lo que podría ser necesario en situaciones de emergencia.

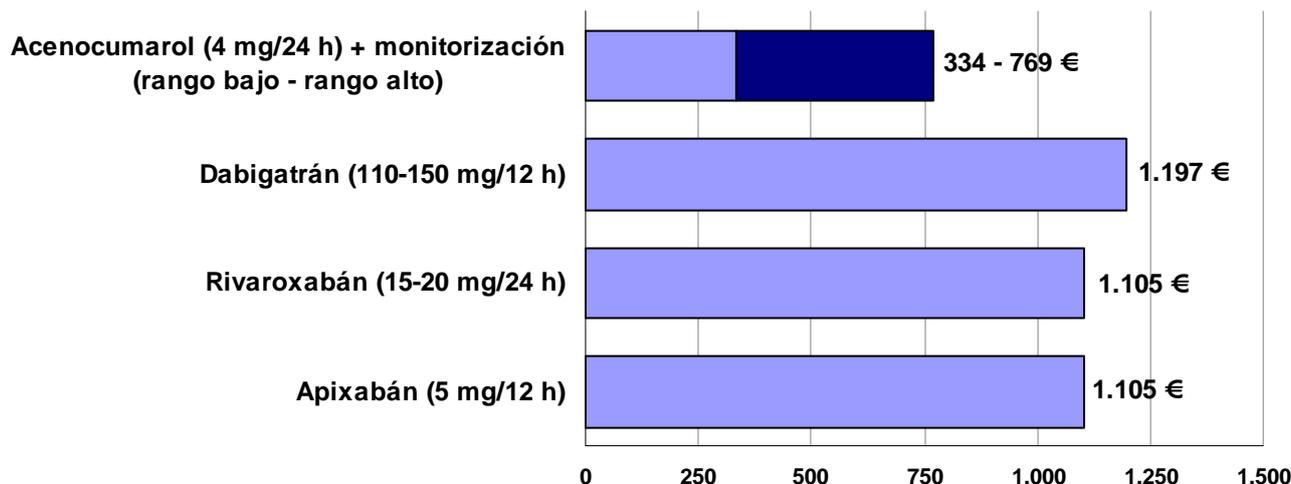
Presenta riesgo potencial de lesión hepática.

Ver Tabla 3 - Valoración de la seguridad comparada.

Pauta. SUPERIOR a warfarina, SIMILAR a dabigatrán e INFERIOR a rivaroxabán. No requiere determinaciones del INR ni dosis irregulares. Se administra 2 veces al día, al igual que dabigatrán, frente a una vez al día de rivaroxabán.

Coste. MÁS CARO que acenocumarol, MÁS BARATO que dabigatrán y SIMILAR a rivaroxabán.

COSTE TRATAMIENTO (€/AÑO)



NOTA: la monitorización del INR oscila entre 285-720 €/paciente/año en la CAPV.

Bot Plus 2.0, agosto 2013

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La FA es la arritmia cardiaca crónica más frecuente, estimándose que la padece un 8,5% de la población española mayor de 60 años. La FA confiere a los pacientes que la padecen un riesgo de ictus y embolia sistémica superior en cinco veces al de la población general. Para la prevención del ictus y la embolia, los anticoagulantes orales son los medicamentos más utilizados. La indicación del tratamiento anticoagulante se basa en la valoración del riesgo tromboembólico y hemorrágico en cada paciente, siendo el instrumento más recomendado la escala CHADS₂. El tratamiento con AVK manteniendo un INR entre 2,0 y 3,0 ha demostrado ser efectivo en estos pacientes, pero esta estrategia requiere una monitorización cuidadosa.

La determinación del INR junto a otros factores como el elevado riesgo potencial de hemorragia grave y de interacciones con medicamentos y/o alimentos se ha asociado con la infrutilización de los AVK en pacientes con FA, aunque la fracción de pacientes tratados ha ido creciendo considerablemente¹⁶.

Apixabán, al igual que dabigatrán y rivaroxabán, son nuevos anticoagulantes con los que se obvia esta necesidad, presentan un rápido comienzo de acción y un efecto antitrombótico predecible. Ello hace posible su administración a dosis fijas, sin necesidad de monitorización y ajuste posológico periódico.

Sin embargo, esto último puede interpretarse como desventaja en términos de la falta de seguimiento, que podría afectar a la adherencia al tratamiento, dificultando además la identificación de aquellos pacientes no cumplidores¹⁷. El incumplimiento terapéutico en nuestro país afecta a casi el 50% de los pacientes crónicos, siendo el grupo más propenso a esta falta de adherencia los ancianos, principales candidatos de la terapia anticoagulante en la FA¹⁸. Teniendo en cuenta la corta semivida de estos fármacos, el cumplimiento cobra especial importancia, ya que el olvido de dosis puede afectar en poco tiempo a la efectividad del tratamiento. Por otra parte, aunque la probabilidad de interacciones es menor, no está libre de ellas¹⁷.

Apixabán, en pacientes con riesgo moderado, ha mostrado reducir los ictus y embolias sistémicas, produciendo menos hemorragias graves, hemorragias intracraneales, y hemorragias en otras localizaciones que warfarina y sin diferencias en las hemorragias gastrointestinales. Aunque esta superioridad en el perfil hemorrágico no se ha observado frente al subgrupo de pacientes con buen control de INR².

Se desconoce su seguridad a largo plazo. No dispone de antídoto y no existe método para monitorizar su actividad anticoagulante, lo que podría ser necesario en situaciones de emergencia. Esto

constituye una limitación importante, especialmente considerando en el uso crónico.

Respecto a otros anticoagulantes nuevos -dabigatrán, rivaroxabán- no se dispone de comparaciones directas. Las comparaciones indirectas no indican diferencias significativas por lo que las agencias evaluadoras le asignan un uso similar. La pauta es similar a la de dabigatrán e inferior a la de rivaroxabán, que se administra una sola vez al día. El coste de apixabán es escasamente inferior al de dabigatrán e igual al de rivaroxabán.

Considerando los datos de eficacia y seguridad de apixabán, no se justifica su uso en pacientes adecuadamente controlados con un AVK.

No obstante, al no necesitar controles periódicos del INR y presentar menos interacciones con medicamentos y alimentos, **puede aportar en situaciones concretas**, constituyendo una alternativa a los AVK en pacientes con hipersensibilidad o contraindicación específica a los AVK; pacientes en tratamiento con AVK en los que no es posible mantener el control del INR dentro de rango terapéutico (2-3) pese a un correcto cumplimiento o en aquellos casos en los que no se puede monitorizar adecuadamente el INR.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado los criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular en los que recomienda que para iniciar tratamiento con uno de los nuevos anticoagulantes (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán) el paciente debe cumplir todos los criterios siguientes¹⁶:

1. Presencia de fibrilación auricular NO valvular con indicación de tratamiento anticoagulante.
2. Ausencia de contraindicaciones generales para anticoagulación.
3. Presencia de al menos una de las siguientes situaciones clínicas:
 - a. Hipersensibilidad conocida o contraindicación específica al uso de acenocumarol o de warfarina.
 - b. Antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) cuando se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico.

c. Ictus isquémico con criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC, definido como la combinación de HAS-BLED \geq 3 y al menos uno de los siguientes criterios: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples. Los nuevos anticoagulantes podrían representar un beneficio en comparación con AVK en estos pacientes debido a su menor potencial para inducir HIC.

d. Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR. Entre otras opciones terapéuticas, los nuevos anticoagulantes podrían representar una alternativa en estos pacientes.

e. Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico. Se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje TRT sea inferior al 65%, calculado por el método de Rosendaal. En los casos en los que este método no esté disponible, se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico sea inferior al 60%. En cualquiera de los supuestos, el periodo de valoración es de al menos los últimos 6 meses, excluyendo los INR del primer mes (en caso de ajuste inicial de dosis) o periodos de cambio debidos a intervenciones quirúrgicas u otros procedimientos invasivos, manipulaciones dentales, etc. que conlleven la modificación de la pauta de AVK.

f. Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.

4. Ausencia de contraindicaciones específicas para los nuevos anticoagulantes.
5. Capacidad para entender el riesgo beneficio de la anticoagulación y/o con atención familiar/social que lo entienda.
6. Historia de buen cumplimiento terapéutico previo que permita intuir de forma razonable la buena adaptación a las instrucciones del nuevo tratamiento.
7. Posibilidad fiable de seguimiento periódico de los controles que sean necesarios (clínicos, seguimiento de la función renal).

CONCLUSIONES

Apixabán es un anticoagulante oral, inhibidor directo del factor X_a , autorizado recientemente para prevención del ictus y embolia sistémica en adultos con fibrilación auricular (FA) no valvular, con uno o más factores de riesgo.

La eficacia y seguridad de apixabán se ha evaluado frente warfarina en el ensayo ARISTOTLE. Apixabán mostró una eficacia superior a warfarina en la variable principal compuesta de ictus o embolia sistémica: 1,27%/año con apixabán vs 1,60%/año con warfarina [HR=0,79 (IC95%: 0,66 a 0,95)].

Apixabán se mostró superior a warfarina en la variable principal de seguridad: hemorragia grave: 2,13%/año apixabán vs 3,09%/año warfarina [HR=0,69 (IC95%: 0,60 a 0,80)]. Entre las variables secundarias, el índice de muerte por cualquier causa fue inferior con apixabán que con warfarina: 3,52%/año vs 3,94%/año [HR=0,89 (IC95%: 0,80 a 0,998)]. Sin embargo, no se observó esta superioridad en aquellos pacientes que estaban bien controlados con warfarina. No hubo diferencias significativas en el índice de infarto de miocardio entre apixabán y warfarina. Apixabán produjo significativamente menos hemorragias intracraneales y hemorragias en otras localizaciones que warfarina. No hubo diferencias significativas en las hemorragias gastrointestinales.

No se dispone de estudios comparativos frente a acenocumarol, dabigatrán ni rivaroxabán.

Las alteraciones de las pruebas de función hepática y efectos adversos graves relacionados con el hígado se observaron en proporción similar con apixabán y warfarina. Sin embargo, son necesarios datos a largo plazo sobre este aspecto de seguridad.

Al igual que dabigatrán y rivaroxabán, apixabán tiene menor probabilidad de interacciones con otros fármacos y con alimentos y no precisa monitorización y ajuste posológico periódico; sin embargo, como con otros tratamientos crónicos, la ausencia de seguimiento podría disminuir la adherencia al tratamiento, dificultando además la identificación de los pacientes no cumplidores.

El coste de apixabán es superior a acenocumarol o warfarina y similar a rivaroxabán y dabigatrán.

Teniendo en cuenta las evidencias disponibles, puede concluirse que apixabán al igual que rivaroxabán y dabigatrán, aporta en situaciones concretas, como alternativa a los AVK en los mismos casos que los nuevos ACO, considerando cada caso, de forma individualizada. Estas situaciones concretas se refieren a pacientes que presentan: hipersensibilidad a AVK; cuando no se pueda vigilar adecuadamente el INR; antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) no aguda; alto riesgo establecido de HIC; tratados con AVK que sufren episodios tromboembólicos graves a pesar del buen control del INR; y, tratados con AVK en los que no es posible un control adecuado del INR a pesar del buen cumplimiento del tratamiento.

Los pacientes en tratamiento con un AVK y con control adecuado del INR no se beneficiarían del cambio a apixabán.

FRASE RESUMEN: “Con el INR bien controlado, seguir con acenocumarol.”

CALIFICACIÓN: “APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS”



La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica de Eliquis® (Apixabán). Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. [Consultado septiembre 2013]. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR Variation Assessment report for Eliquis. 20 September 2012. EMA/641505/2012. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency. [Consultado 17-09-2013]. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002148/WC500136575.pdf
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation (ARISTOTLE). *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
4. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation (AVERROES). *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17.
5. Ogawa S, Shinohara Y, Kanmuri K. Safety and efficacy of the oral direct factor X_a inhibitor apixaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. The ARISTOTLE-J study. *Circ J*. 2011;75:1852-1859. (DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115410)
6. Apixaban in atrial fibrillation. *New Drug Eval*. 2012;122. [Consultado 17-09-2013]. Disponible en URL: http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_122_Apixaban.pdf
7. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. The efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *American J Cardiol*. 2012;110:453-60.
8. Baker WL, Phung OJ. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Out*. 2012;5:711-9.
9. Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Inter Med*. 2012;172(8):623-31.
10. Capodanno D, Capranzano P, Giacchi G, Calvi V, Tamburino C. Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation: A meta-analysis of 50,578 patients. *Int J Cardiol*. 2012. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.148.
11. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, Lip GY, Ageno W. Efficacy and Safety of the Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Circulation*. 2012;126(20):2381-91.
12. Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2:e001592.
13. Harenberg J, Marx S, Diener H-CH-C, Lip GYH, Marder VJ, Wehling M, et al. Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. *Int Angiol*. 2012;31(4):330-9.
14. 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: NICE. [Consultado 17-09-2013] Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14086/62874/62874.pdf>
15. Apixaban 2.5mg and 5mg film-coated tablets(Eliquis®) SMC no. (836/13). [Consultado 17-09-2013] Disponible en URL: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/apixaban_Eliquis_FINAL_January_2013_Amended_060213_for_website.pdf
16. 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. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V3/06062013. Madrid 18-06-2013. [Consultado 17-09-2013]. Disponible en URL: <http://www.aemps.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
17. 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). [Consultado 17-09-2013]. Disponible en URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_ACOs_Guia_Completa_2012_octubre.pdf

18. Documento de Consenso: Una aproximación multidisciplinar al problema de la adherencia terapéutica en las enfermedades crónicas: estado de la situación y perspectivas de futuro. Octubre 2012. [Consultado 17-09-2013]. Disponible en URL: http://www.enfermeriacantabria.com/web_enfermeriacantabria/docs/documento_consenso_2.pdf

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria; OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Salud.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 210/2013

ISSN 2171-8954

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Tabla 3. Valoración de la seguridad comparada^{1,3,4}.

			APIXABÁN	AVK (WARFARINA)
RAM MÁS RELEVANTES	SUPERIOR	Hemorragia grave - Intracraneal - Otra localización	2,13 %/año 0,33 %/año 1,79 %/año	3,09 %/año 0,80 %/año 2,27 %/año
		Hemorragia grave o no grave clínicamente relevante	4,07 %/año	6,01 %/año
		Cualquier hemorragia	18,1 %/año	25,8 %/año
	SIMILAR	Hemorragia grave - Gastrointestinal	0,76 %/año	0,86 %/año
		Muerte por cualquier causa	3,52 %/año	3,94 %/año
		Infarto de miocardio	0,53 %/año	0,61 %/año
TASA DE ABANDONOS	% de abandonos por RAM en principal ECA (rango) (N)	7,6%	8,4%	
LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (¿Existe información en los grupos siguientes?)	Niños	Sin datos.	Sin datos	
	Ancianos	concentraciones plasmáticas mayores (AUC media 32% superior), sin diferencia en Cmax	NO	
	Embarazo	Sin datos. No recomendado	Contraindicado	
	Lactancia	Sin datos. No se puede excluir riesgo	Se puede usar	
	Comorbilidad - Insuficiencia hepática (IH) - Insuficiencia renal (IR)	- Contraindicado IH grave; precaución IH leve-moderada; no recomendado en hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo relevante de sangrado - En IR grave (Cl Cr 15-29 ml/m) dosis apixaban: 2,5 mg 2 veces/día. Contraindicado en ClCr <15 ml/m)	Contraindicado IH e IR graves Se puede usar en IR moderada	
INTERACCIONES (1)	Impacto sobre la salud	Fármacos que afectan la coagulación (anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, AINE, trombolíticos, etc.) +++	Fármacos que afectan la coagulación +++	
		Metabolismo hepático (CYP3A4 y P-gp): Inhibidores: antimicóticos azólicos, inhibidores proteasa, etc.; o, Inductores: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba S. Juan, etc.) ++	Múltiples (se controlan con el INR)	
			Interacciones con alimentos (se controlan con el INR)++	
EFFECTO DE CLASE	Efectos adversos y/o interacciones propias del grupo terapéutico	Hemorragias No hay antídoto	Hemorragias Existe antídoto	
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN	Relacionados con la posología y con la forma de administración	Seguimiento menos estrecho del paciente	Por dosis irregulares y necesidad de cambios de dosis	

<p align="center">PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD²</p>		<p>Identifica riesgo de: hemorragia (importante); y, de aumento de enzimas hepáticas. Considera riesgo potencial de lesión hepática.</p> <p>Identifica falta de información sobre uso en pacientes con: insuficiencia renal o hepática grave; menores de 18 años; embarazadas y en lactancia; portadores de prótesis valvulares; y sobre uso fuera de indicación; y, uso a largo plazo >3 años.</p>	<p align="center">No</p>
<p align="center">DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO</p>		<p align="center">No</p>	<p align="center">Sí (varios estudios de cohorte)</p>
<p align="center">VALORACIÓN GLOBAL DE RAM</p>		<p align="center">No concluyente</p>	

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Granger CB et al. N Engl J Med. 2011; 365:981-92. Financiado por Bristol-Myers y Pfizer.	ECA, multicéntrico, fase III, doble ciego comparativo 1:1 con WA. Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de AP respecto a WA a doble ciego en pacientes con fibrilación auricular y riesgo aumentado de ictus. Diseño de no inferioridad seguido por análisis de superioridad. El análisis secundario para demostrar si AP es superior a WA es la combinación de la variable principal de eficacia combinada con hemorragia mayor y muerte por cualquier causa.	N= 18.201 pacientes, (media de edad 70 años; 64,75% varones; media de CHADS ₂ =2,1). AP 5 mg/12h (n=9.120) WA dosis ajustada (INR) (n=9.081) Criterios de inclusión: Pacientes >18 años, con FA no valvular y al menos uno de los siguientes factores de riesgo de ictus: • edad ≥75 años • ictus, ES o AIT previo • insuficiencia cardíaca sintomática en los 3 meses anteriores o fracción de eyección ventricular izquierda ≤40% • diabetes mellitus • hipertensión que requiere tratamiento farmacológico Criterios de exclusión: Pacientes con FA reversible, estenosis mitral moderada-grave, otra condición distinta a la FA que requiera anticoagulación (p.e.: prótesis valvular cardíaca), ictus en los 7 días previos, necesidad de tratamiento con aspirina a dosis >165 mg/día o necesidad de tratamiento con aspirina + clopidogrel, e insuficiencia renal grave (creatinina sérica >2,5 mg/dl o CICr <25 ml/min).	Posología: AP 5 mg/12 h AP 2,5 mg/12 h en pacientes con dos o más de los siguientes criterios: ≥80 años, peso ≤60 Kg, creatinina sérica ≥1,5 mg/dl) WA (dosis ajustada para INR: 2-3). Duración: 1,8 años (mediana de seguimiento)	<u>Variable principal:</u> Aparición de ictus o episodio embolismo sistémico. Criterio de no inferioridad: límite superior del IC99% de riesgo relativo de ictus o episodio embólico de AP comparado con WA <1,44. Análisis de superioridad: • Si demuestra NI en variable primaria de eficacia se prueba la superioridad para esta misma variable. • Si demuestra superioridad en variable primaria de eficacia, se prueba la superioridad para hemorragia grave. • Si demuestra la superioridad para hemorragia grave, se prueba la superioridad en muerte por cualquier causa. <u>SEGURIDAD:</u> <u>Variable principal de seguridad:</u> Aparición de hemorragia grave. Criterios de la <i>ISTH</i> : sangrado abierto con descenso en hemoglobina ≤ 2 g/dl o transfusión de ≤2 unidades de hematíes, en área crítica o con resultado de muerte.	EFICACIA: AP 5 mg vs WA: HR=0,79; 95% CI, 0,66-0,95; p<0.001 para no inferioridad y p=0.01 para superioridad. Aparición de ictus o embolismo sistémico: AP 5 mg: 1,27% por año WA: 1,60% por año Cumple no inferioridad y superioridad de eficacia % medio de tiempo en rango: 62% SEGURIDAD: Hemorragia grave AP 5 mg vs WA: HR=0,69; 95% CI, 0,60-0,80; p<0.001 Aparición de hemorragia grave: AP 5 mg: 2,13% por año vs WA: 3,09% por año	<i>Comparador:</i> Adecuado. Es el tratamiento de referencia en la indicación considerada. <i>Variable/s de medida:</i> Adecuada. El ictus y tromboembolismo son la principal complicación ligada a morbilidad y muerte en la población estudiada <i>Criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes: Son adecuados para la población que puede beneficiarse del tratamiento.</i>	Total: 3 puntos Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 1

AIT: accidente isquémico transitorio; AP: apixabán; EA: efecto adverso; ECA: Ensayo clínico aleatorio; ES: embolismo sistémico; FEVi: Fracción de eyección ventricular izquierda; INR: Índice de coagulación (International normalised ratio); ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; ITT: intención de tratar; HR: Hazard ratio; WA: warfarina

(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3.