



## NUEVA INDICACIÓN

Prevención ictus y tromboembolismo en fibrilación auricular no valvular con otros factores de riesgo.

## MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)

Eliquis® (Bristol-Myers Squibb/Pfizer)

## GRUPO TERAPÉUTICO

B01AF02 - Denominación no asignada

## RESUMEN

- Apixabán es un anticoagulante oral inhibidor directo del factor Xa, autorizado para la nueva indicación de prevención de ictus y embolia sistémica en adultos con fibrilación auricular no valvular con más factores de riesgo.
- Su eficacia y seguridad sólo se ha evaluado frente a warfarina. Apixabán mostró superioridad frente a warfarina, en la variable principal compuesta de ictus o embolismo sistémico. No obstante, no se observó esta superioridad en aquellos pacientes que tenían un buen control del INR con warfarina.
- Apixabán presentó menor incidencia de hemorragia grave (variable principal de seguridad) (2,13% año) frente a warfarina (3,09% año). No dispone de antídoto para revertir su efecto y su seguridad a largo plazo es desconocida.
- Al igual que dabigatrán y rivaroxabán, no necesita control de la coagulación. Sin embargo, esta potencial ventaja tiene como contrapartida el desconocimiento del cumplimiento terapéutico y del control antitrombótico del tratamiento.

## RECOMENDACIONES CLAVE:

- En pacientes con FA y alto riesgo de ictus que precisen anticoagulación, los antagonistas de la vitamina K constituyen el tratamiento de elección. Los pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K y un INR adecuado, no se beneficiarían del cambio a apixabán.
- Apixabán, de forma similar a dabigatran y rivaroxabán, puede **aportar en aquellas situaciones concretas en las que los pacientes no puedan utilizar un antagonista de la vitamina K** (hipersensibilidad o contraindicación específica; cuando el tratamiento con AVK no consigue el control adecuado del INR; o, cuando no se puede monitorizar adecuadamente el INR).

*Esta ficha revisa la evaluación de apixabán en fibrilación auricular.*

## ¿QUÉ ES APIXABÁN?

Apixabán es un anticoagulante oral (ACO) inhibidor directo del factor Xa, que inhibe la formación de trombina y de trombos, sin efecto directo antiagregante. En 2011 se autorizó para prevención de tromboembolismo venoso en cirugía electiva de cadera o rodilla, y recientemente se ha autorizado en prevención de ictus y embolia sistémica en 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 (1).

La dosis recomendada es de 5 mg/2 veces/día; que puede reducirse a 2,5 mg/2 veces/día cuando se dan al menos dos de los siguientes factores: edad  $\geq 80$  años, peso corporal  $\leq 60$  Kg o creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dl (1).

## ¿QUÉ ALTERNATIVAS TENEMOS?

La prevención de las complicaciones tromboembólicas de los pacientes con FA se basa en el tratamiento antitrombótico con fármacos antiplaquetarios o anticoagulantes. Para la elección de la alternativa más adecuada en cada paciente se debe realizar una valoración riesgo/beneficio individualizada (2). En general, en pacientes con FA no valvular e indicación de trata-

miento anticoagulante, se recomienda iniciar el tratamiento con los anticoagulantes antivitaminas K (AVK): warfarina o acenocumarol, en dosis ajustadas para mantener el INR de 2,0 a 3,0 (2,3). Asimismo se recomienda mantener el tratamiento con AVK en pacientes que presenten un buen control del INR. Por último, se recomienda iniciar o cambiar a los nuevos ACO en aquellos pacientes con contraindicación específica, alergia o hipersensibilidad demostrada a los AVK, antecedentes o alto riesgo de hemorragia intracraneal, mal control del INR (no achacable a la falta de adherencia al tratamiento), efectos adversos graves asociados al tratamiento con AVK, interacción farmacológica relevante con los AVK (difícil control a pesar del ajuste posológico en función del INR) o pacientes con episodios tromboembólicos arteriales graves o hemorrágicos graves (salvo hemorragia gastrointestinal) a pesar de un buen control de INR (4,5).

En la actualidad disponemos de tres nuevos ACO autorizados en FA: dabigatrán (inhibidor directo de la trombina), rivaroxabán y apixabán (ambos inhibidores directos del factor Xa).

## ¿QUÉ EVIDENCIAS LO APOYAN?

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) ha realizado una revisión sistemática y metanálisis de comparaciones indirectas de

los nuevos ACO (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) (6). Las evidencias de apixabán proceden de un ECA de no inferioridad y posterior análisis de superioridad frente a warfarina: el estudio *ARISTOTLE* (7), que incluyó a 18.201 pacientes con FA y riesgo moderado-elevado de ictus ( $CHADS_2 \geq 2$ ). La mediana de seguimiento del estudio fue de 1,8 años. La variable principal de eficacia fue la aparición de ictus y/o embolismo sistémico. La variable principal de seguridad fue la hemorragia grave.

### ¿CUÁL ES SU EFICACIA?

Apixabán ha mostrado superioridad frente a warfarina en la aparición de ictus o embolismo sistémico, que ocurrió en 212 pacientes tratados con apixabán (1,27% por año) frente a 265 tratados con warfarina (1,60% por año) (HR=0,79; IC95%, 0,66-0,95;  $p < 0,001$  para no inferioridad y  $p = 0,01$  para superioridad). NNT de 177. El índice de ictus hemorrágico fue 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% CI, 0,54-0,94) (7).

En el análisis de los resultados en función del tiempo en rango terapéutico (TRT), no se encontró la superioridad de apixabán sobre warfarina en los pacientes que tenían un buen control del INR con warfarina (8).

### ¿Y SU SEGURIDAD?

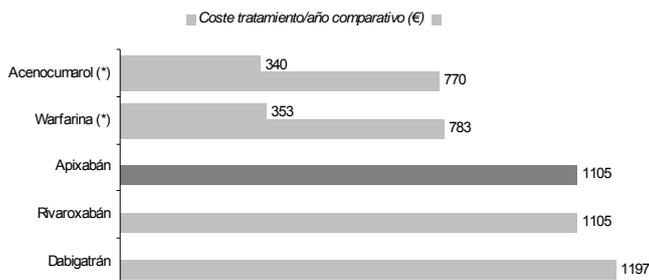
Apixabán se ha mostrado superior a warfarina en la variable primaria de seguridad (hemorragia grave): 2,13%/año con apixabán frente a 3,09%/año con warfarina (HR 0,69 IC 95%, 0,60-0,80) (7).

La proporción de pacientes que presentaron un efecto adverso (EA) fue similar para apixabán y warfarina (81,5% vs 83,1%), así como la de los que presentaron un EA grave (35,0% vs 36,5%). Los EA relacionados con sangrado se presentaron en menos pacientes del grupo apixabán (25,2%) que en el de warfarina (32,7%). El índice de hemorragia de cualquier tipo fue del 18,1%/año en el grupo apixabán y 25,8%/año en el de warfarina. Los abandonos relacionados con EA fueron: 688 (7,6%) con apixabán vs 758 (8,4%) con warfarina (8).

Apixabán y warfarina se asociaron con una proporción similar de alteraciones de las pruebas de función hepática y efectos adversos graves relacionados con el hígado (6). Son necesarios datos a largo plazo sobre este aspecto de seguridad (9) y la EMA ha establecido un plan de riesgos asociados a apixabán (8).

### ¿CUÁNTO NOS CUESTA?

Considerando el coste del tratamiento/año y estimando unos costes asociados a la monitorización del INR de 320-750€, por paciente y año, el incremento del coste de apixabán respecto a los AVK oscilaría entre 336-766€ por paciente y año.



(\*) valores asociando rango coste determinación periódica INR

El impacto económico anual, que podría suponer la sustitución de 50% de los AVK por apixabán en la población andaluza, alcanzaría los 9,7 a 22,2 millones de euros.

### ¿CUÁL ES SU LUGAR EN TERAPÉUTICA?

Apixabán reduce significativamente los ictus o embolias sistémicas, en comparación con warfarina. Se asocia a una tendencia preventiva de la mortalidad por cualquier causa que roza la significación estadística. No presenta diferencias frente a warfarina en infarto de miocardio, ni en embolias sistémicas. Reduce significativamente las hemorragias graves, las graves o no graves clínicamente relevantes y las intracraneales, aunque no presenta diferencias frente a warfarina en cuanto a hemorragias gastrointestinales graves (6).

No se observan diferencias significativas entre los nuevos ACO en cuanto a mortalidad por cualquier causa (6).

La eficacia de apixabán algo superior a AVK en la prevención de ictus o tromboembolismo en pacientes con FA, no justifica su uso en pacientes adecuadamente controlados con un AVK. No obstante, la no necesidad de controles periódicos del INR, y su menor interacción con medicamentos y alimentos, puede **aportar en situaciones concretas**. Pudiendo constituir una alternativa 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 (2,0-3,0) pese a un correcto cumplimiento; o en aquellos casos en los que no se puede monitorizar adecuadamente el INR (5).

### BIBLIOGRAFÍA

- 1- *Ficha técnica de Eliquis (Apixaban)*. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. 20-12-2012.
- 2- Fuster V 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.
- 3- González Cocina E, coordinador. *Arritmias. Proceso Asistencial Integrado*. Sevilla: Consejería de Salud. 2003.
- 4- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. *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: AETSA.
- 5- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *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*. Informe de Posicionamiento Terapéutico UT/V3/06062013. Madrid 18-06-2013.
- 6- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. *Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular*. Informe de evaluación del medicamento. 2012. Sevilla: AETSA.
- 7- Granger CB, et al. *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. *N Engl J Med* 2011; 365:981-92.
- 8- 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.
- 9- *Apixaban 2.5mg and 5mg film-coated tablets (Eliquis®) SMC no. (836/13)*.

Este documento puede citarse como:

Apixabán. Ficha Eval Medicam. [Internet] 2013 [Consultado fecha]; (8): [2p.] <http://dx.doi.org/10.1119/FEM2013-08> Disponible en: [http://www.cadime.es/docs/fnt/CADIME\\_FEM\\_1308\\_APIXABAN.pdf](http://www.cadime.es/docs/fnt/CADIME_FEM_1308_APIXABAN.pdf)