



# APIXABÁN

**APIXABAN**



Centro Andaluz de Documentación  
e Información de Medicamentos  
(CADIME)

**Informes de Evaluación de  
Medicamentos**

# **APIXABÁN**

INFORME (8)

**2013**

# APIXABÁN

## Informes de Evaluación de Medicamentos.

Los informes de evaluación de medicamentos, elaborados por el CADIME, tienen el objetivo de servir como herramienta de apoyo a la toma de decisiones para clínicos y gestores, mediante la revisión, evaluación y síntesis de la información científica relativa a los resultados clínicos y económicos de los nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud.

La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

*Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos.*

[www.cadime.es](http://www.cadime.es)

Cuesta del Observatorio, 4. Campus Universitario de Cartuja s/n

18080 Granada

España – Spain

### **CADIME:**

Victoria Jiménez Espínola. *Farmacéutica. CADIME.* M<sup>a</sup> del Mar Láinez Sánchez. *Médico. CADIME.* Estrella Martínez Sáez. *Farmacéutica. CADIME.* Begoña Martínez Vázquez. *Traductora. CADIME.* Antonio Matas Hoces. *Farmacéutico. CADIME.* María Mingorance Ballesteros. *Documentalista. CADIME.* M<sup>a</sup> Teresa Nieto Rodríguez. *Farmacéutica. CADIME.* Carmen Suárez Alemán. *Farmacéutica. Coordinadora científica de CADIME. AETSA*

### **Revisores externos:**

**Fecha de finalización del informe:** Noviembre de 2013

**ISSN:** 2255-4491

**DOI:** 10.11119/IEM2013-08

**Este documento puede citarse como:** *Apixabán.* Inf Eval Medicam. [Internet] 2013 [consultado: <sup>(\*)</sup>]; (11): [ p.]. DOI: 10.11119/IEM2013-08. Disponible en: [http://www.cadime.es/es/listado\\_informes.cfm](http://www.cadime.es/es/listado_informes.cfm)

<sup>(\*)</sup>: fecha de consulta del informe

## **Conflicto de Intereses**

Todos los miembros del grupo de trabajo han realizado una declaración de conflicto de intereses.

El equipo de CADIME y los revisores externos han declarado no tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.

---

**Índice**

<b>LISTADO DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>14</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>15</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>17</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>30</b>
<b>ANÁLISIS COMPARATIVO .....</b>	<b>32</b>
<b>LUGAR EN TERAPÉUTICA .....</b>	<b>33</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>35</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>44</b>

## Listado de abreviaturas

AAS: Ácido acetilsalicílico

ACCF / AHA / HRS: *American College of Cardiology Foundation / American Heart Association / Heart Rhythm Society*

ACCP: *American College of Chest Physician*

ACO: Anticoagulante oral

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos

AVK: Anticoagulante antagonista de vitamina K

CCS: *Canadian Cardiovascular Society*

CmENM: Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos

ECA: Ensayo clínico aleatorio

EMA: *European Medicines Agency*

EP: Embolia pulmonar

EPAR: *European Public Assessment Report*

ES: Embolismo sistémico

ESC: *European Society of Cardiology*

FA: Fibrilación auricular

GPC: Guía de práctica clínica

INR: *International normalized ratio*

ISTH: *International Society on Thrombosis and Haemostasis*

ITT: por intención de tratar

LSN: Límite superior normal

NNT: Número de pacientes a tratar

PNT: Procedimiento normalizado de trabajo

PP: por protocolo

RA: Riesgo absoluto

RAR: Reducción absoluta de riesgo

SIGN: *Scottish Intercollegiate Network* ()

TRT: Tiempo en rango terapéutico

TEV: Tromboembolismo venoso

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

## Resumen

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

La FA es la arritmia cardíaca crónica más frecuente, se asocia con aumento de mortalidad, aparición de ictus y otros eventos tromboembólicos, insuficiencia cardíaca y hospitalizaciones, disminución de calidad de vida y de la capacidad de ejercicio, y disfunción ventricular izquierda. El manejo de los pacientes con FA tiene como objetivo reducir los síntomas y prevenir las complicaciones graves asociadas a la misma. La prevención de las complicaciones tromboembólicas se basa en el tratamiento antitrombótico con anticoagulantes orales o fármacos antiplaquetarios. La decisión de iniciar la terapia antitrombótica, así como la elección de la alternativa farmacológica más adecuada, deben basarse en una valoración individualizada del riesgo tromboembólico y hemorrágico de cada paciente (sistema de clasificación CHADS<sub>2</sub>). Actualmente existe un amplio consenso en cuanto a la recomendación de anticoagular en aquellos pacientes con CHADS<sub>2</sub> ≥2

En pacientes con FA no valvular, con indicación de tratamiento anticoagulante, se recomienda:

- iniciar tratamiento con un AVK en pacientes con FA no valvular, salvo hipersensibilidad o contraindicación; antecedentes de hemorragia intracraneal e ictus isquémico con alto riesgo de hemorragia intracraneal; o imposibilidad o dificultad importante de adecuado seguimiento del INR.
- mantener el tratamiento con AVK en pacientes con buen control del INR; antecedentes de hemorragia gastrointestinal o presencia de patologías digestivas que incrementen el riesgo de sangrado gastrointestinal e insuficiencia renal grave.
- inicio o cambio a los nuevos ACO en aquellos pacientes con: mal control del INR que no sea por falta de adherencia; antecedentes de hemorragia intracraneal, independientemente del grado de control del INR; pacientes con ictus isquémico con alto riesgo de hemorragia intracraneal; alergia o hipersensibilidad demostrada a cumarínicos; efectos adversos graves asociados al tratamiento con AVK; contraindicaciones específicas para el uso de AVK; o, presencia de una interacción farmacológica relevante, de difícil control a pesar del ajuste posológico en función del INR (que no haya sido descrita para los nuevos ACO).

Se dispone de cinco fármacos con indicación en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular: dos antagonistas de la vitamina K (acenocumarol y warfarina); un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán); y, los inhibidores directos del factor Xa, rivaroxabán y apixabán (evaluado en este informe).

La eficacia y seguridad de apixaban se ha evaluado frente warfarina en un ECA. No se dispone de estudios comparativos frente a acenocumarol, dabigatrán ni rivaroxabán.

Apixabán ha mostrado una eficacia superior a warfarina en la variable principal compuesta de ictus o embolia sistémica (1,27% por año con apixabán vs 1,60% por año con warfarina).

El apixabán se mostró superior a warfarina en la variable principal de seguridad: hemorragia grave (2,13% año apixabán vs 3,09% año warfarina). Entre las variables secundarias, el índice de muerte por cualquier causa fue inferior con apixabán que con warfarina (3,52% por año vs 3,94% por año). Sin embargo, no se observa esta superioridad en aquellos pacientes que están bien controlados con warfarina. No hubo diferencia significativa en el índice de infarto de miocardio entre apixabán y warfarina.

Las comparaciones indirectas realizadas hasta la fecha no establecen diferencias sustanciales de apixabán con los nuevos ACO, lo que resulta consistente con una consideración similar de uso.

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. El plan de riesgos de la EMA de apixabán identifica el riesgo de sangrado, considerado importante, y el de elevación transitoria de los valores de las pruebas de función hepática; y, como riesgo potencial, el de lesión hepática. De forma coherente con lo recomendado para la indicación de apixabán en TEV, se recomienda realizar pruebas de función hepática, antes de administrar apixabán. Respecto al riesgo de sangrado, se propone rellenar un cuestionario que recoge información sobre los episodios de hemorragia grave y las intervenciones realizadas para controlar el sangrado. No existe antídoto de apixabán en caso de anticoagulación excesiva.

Tiene menor probabilidad de interacciones con otros fármacos y con alimentos y al igual que dabigatrán y rivaroxabán, apixabán no precisa monitorización y ajuste posológico periódico; sin embargo, al igual que 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. El impacto económico de la sustitución de los AVK por apixabán podría llegar a alcanzar los 44,5 millones de € en un año en Andalucía.

Teniendo en cuenta las evidencias disponibles, puede concluirse que el 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 pueden referirse a pacientes que presentan: hipersensibilidad a AVK; 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.

## Summary

Apixaban is an oral anticoagulant, a direct Xa factor inhibitor approved since June 2011 for the prevention of venous thromboembolism (VTE) in elective hip or knee replacement surgery, and recently approved for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) with one or more risk factors.

AF is the most common chronic cardiac arrhythmia and it is associated with increased rates of mortality, occurrence of stroke and other thromboembolic events, heart failure and hospitalisations, a reduced quality of life and decreased exercise tolerance, and left ventricular dysfunction. Management of patients with AF aims at reducing symptoms and preventing severe AF related complications. Prevention of thromboembolic complications involves antithrombotic therapy with oral anticoagulants or antiplatelet agents. The decision of starting antithrombotic therapy, as well as the choice of the most appropriate pharmacological alternative, should be the result of an individual assessment of the thromboembolic and haemorrhagic risk of each patient (CHADS2 classification scheme). There is currently a widespread consensus regarding the recommendation to anticoagulate those patients with a CHADS2 score  $\geq 2$ .

There are five agents with an indication for preventing stroke and systemic embolism in patients with non-valvular AF: two vitamin K antagonists (VKA) - acenocumarol and warfarin, a direct thrombin inhibitor - dabigatran, and the direct factor Xa inhibitors - rivaroxaban and apixaban (assessed in this report).

For patients with non-valvular AF and an indication for anticoagulant therapy, the following recommendations should be considered:

- Initiate treatment with a VKA, except for cases of hypersensitivity or contraindication, history of intracranial haemorrhage and ischaemic stroke at high risk for intracranial haemorrhage, or inability or important difficulty to comply with INR monitoring.
- Maintain VKA treatment in patients with an adequate INR control, history of gastrointestinal haemorrhage or in the presence of digestive disorders which may increase the risk of gastrointestinal bleeding and severe renal impairment.
- Start or switch to the new oral anticoagulants (OAC) in patients with poor INR control not due to lack of adherence, with history of intracranial haemorrhage (regardless the degree of INR control), patients with ischaemic stroke at high risk for intracranial haemorrhage, patients with allergy or known hypersensitivity to coumarins, serious adverse events associated with VKA therapy, specific contraindications to VKA, or the presence of a significant drug interaction which is difficult to control despite the dosage adjustment based on INR (not previously described for new OACs).

A randomised clinical trial assessed the efficacy and safety of apixaban versus warfarin. There are no comparative studies available versus acenocoumarol, dabigatran or rivaroxaban.

Apixaban has shown to be superior to warfarin for the primary efficacy end point, which was a composite of stroke and systemic embolism (1.27% per year with apixaban compared to 1.6% per year with warfarin 95%CI 0.79 (0.66 to 0.95).

Apixaban was found to be superior to warfarin with regards to the primary safety outcome: major bleeding (2.13% per year with apixaban compared to 3.09% per year with warfarin 95%CI 0.69 (0.60 to 0.80)). Among secondary outcomes, the rates of death from any cause was inferior with apixaban than it was with warfarin (3.52% per year vs. 3.94% per year 95%CI, 0.89 (0.80 to 0.998)). However, this superiority is not found in patients who are well controlled on warfarin. There was no significant difference between apixaban and warfarin in the rates of myocardial infarction.

Indirect comparisons to date show no substantial differences between apixaban and the new OACs, which is consistent with a similar consideration of use.

Alterations of liver function tests and serious liver-related adverse events were found in a similar proportion with both apixaban and warfarin. However, long-term data are required with regards to safety. The Risk Management Plan from the European Medicines Agency identifies, as significant risks, the risk of bleeding and the risk of transient elevated values of liver function tests, and the risk of liver injury as potential. Consistent with the recommendations for the indication of apixaban in VTE, liver function testing is recommended to be performed prior to administration of apixaban. With regards to the risk of bleeding, the filling-out of a questionnaire is proposed, gathering information on severe bleeding events and measures carried out to control the bleeding. There is no antidote to apixaban in case of excessive anticoagulation.

Apixaban is less likely to interact with food and other drugs and, like dabigatran and rivaroxaban, it does not require monitoring and periodic dosage adjustment. However, as it occurs with other chronic treatments, the lack of monitoring could reduce adherence besides hindering the identification of non-compliant patients.

The cost of apixaban is superior to that of acenocumarol or warfarin and it is similar to that of rivaroxaban and of dabigatran. The economic impact of the replacement of VKAs for apixaban could reach €44.5 millions in a year in Andalucia.

In the light of the available evidence, it may be concluded that apixaban, just like rivaroxaban and dabigatran, **may offer an added value in specific situations**, as an alternative to VKAs in the same cases as the new OACs, considering each case on an individual basis. These specific situations may refer to patients presenting: hypersensitivity to VKAs, history of non-acute intracranial haemorrhage, high risk for intracranial haemorrhage, patients on VKAs suffering severe thromboembolic events despite their good INR control, and those patients on VKAs unable to comply with monitoring despite good adherence to treatment.

## Introducción

### Calificación\*



**APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS**

### Descripción del medicamento

**Nombre genérico:** Apixabán (DCI)

**Tipo de Novedad:** Nueva indicación

**Grupo terapéutico. Denominación:** no asignada

**Código ATC:** B01AF02

**Nombre comercial:** Eliquis®

**Laboratorio:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

**Vía de administración:** Oral

**Fecha autorización EMA:** 20/09/2012 (Prevención de ictus y tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular y otros factores de riesgo)

**Fecha de autorización en España y procedimiento de registro:** 08/10/2012  
Procedimiento centralizado

**Condiciones de dispensación:** Receta médica y visado de inspección.

**Fecha de comercialización:** junio de 2013

### **Presentaciones y precios:**

Forma farmacéutica y dosis	Unidades / envase	PVP
Comprimidos de 5 mg	100	94,50
Comprimidos de 5 mg	60	58,20

\*



**No valorable. Información insuficiente:** La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.



**No supone un avance terapéutico:** La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.



**Aporta en situaciones concretas:** La novedad puede ser de utilidad en un grupo determinado de pacientes.



**Modesta mejora terapéutica:** La novedad aporta ventajas en cuanto a eficacia y/o comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.



**Importante mejora terapéutica:** La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.

## **Características del medicamento**

### **Indicaciones clínicas**

Nueva indicación: Prevención de ictus y embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación atrial (FA) no valvular con uno o más factores de riesgo, tales como ictus previo o ataque isquémico transitorio (TIA), edad superior o igual a 75 años, hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca sintomática de Clase II (NYHA) o mayor (1).

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 (1).

### **Posología, forma de administración**

La dosis recomendada de apixabán es de 5 mg, administrados 2 veces al día, por vía oral (1).

Se recomienda una dosis reducida a 2,5 mg administrados 2 veces al día en pacientes con edad  $\geq 80$  años, peso corporal  $\leq 60$  Kg o creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dl (133 micromoles/l) (1).

### **Condiciones especiales de uso**

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 (1).

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 (1).

Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GOT/GPT  $> 2 \times$ LSN) o bilirrubina total  $\geq 1,5 \times$ LSN. Por tanto, debe utilizarse con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento, se debe medir la función hepática (1).

### **Mecanismo de acción**

Apixabán actúa por inhibición del factor Xa, inhibiendo indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el factor Xa, previene tanto la formación de trombina como la formación de trombos (1).

### **Farmacocinética**

Se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C<sub>max</sub>) a las 3-4 horas de la administración. La ingesta de alimentos no afecta el AUC ni la C<sub>max</sub> de apixabán, pudiendo tomarse con o sin alimentos (1).

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 (1).

Presenta un aclaramiento total de alrededor de 3,3 l/h y una semivida aproximada de 12 horas. Es metabolizado principalmente por el CYP3A4/5. El 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) (1).

### **Fibrilación auricular**

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia cardiaca que cursa con una activación auricular desorganizada, sin coordinación en la sístole auricular y con un llenado ventricular inefectivo (2).

La FA es la arritmia cardiaca crónica más frecuente (3-5). Se han publicado datos de prevalencia en la población general que van del 0,4-1% (5) al 1-2% (3,4). La prevalencia aumenta con la edad (3-5), siendo en algunos estudios superior al 8% en mayores de 80 años (3). En la población española se ha estimado una prevalencia de FA del 8,5% en pacientes  $\geq 60$  años, que muestra una fuerte asociación con la presencia de: edad avanzada, en especial  $>75$  años; enfermedad cardiovascular establecida; hipertensión arterial e hipertrofia del ventrículo izquierdo (6). Si consideramos que la población andaluza en 2012 es de 8.437.681 habitantes (7) de la cual aproximadamente un 15% supera los 65 años (8), aplicando el valor de prevalencia en la población española anteriormente presentado (6), la FA podría afectar a más de 107.580 habitantes en Andalucía.

Independientemente de su entidad como alteración del ritmo, la FA representa un problema de salud pública debido a las complicaciones embólicas que en la mayoría de las series alcanza el 5% anual, lo que supone de 2 a 7 veces la incidencia de la población sin FA (2). La FA se asocia con aumento de mortalidad, aparición de ictus y otros eventos tromboembólicos, insuficiencia cardíaca y hospitalizaciones, disminución de la calidad de vida, disminución de la capacidad de ejercicio y disfunción ventricular izquierda. Se considera que 1 de cada 5 de todos los ictus es atribuible a la FA, siendo a menudo graves y con consecuencias de discapacidad prolongada o muerte (3).

### **Tratamiento**

El manejo de los pacientes con FA tiene como objetivo reducir los síntomas y prevenir las complicaciones graves asociadas a la misma. La complicación más grave de la FA es la embolización de trombos auriculares, cuya manifestación clínica más frecuente es el ictus isquémico, aunque también puede traducirse en una embolia sistémica o pulmonar.

La prevención de las complicaciones tromboembólicas se basa en el tratamiento antitrombótico con anticoagulantes orales o fármacos antiplaquetarios. La decisión de iniciar la terapia antitrombótica, así como la elección de la alternativa farmacológica más adecuada, deben basarse en una valoración individualizada del riesgo tromboembólico y hemorrágico de cada paciente (9).

Existen varios sistemas de estratificación del riesgo de ictus y tromboembolia en pacientes con FA. Entre ellos, el más sencillo y más ampliamente aceptado es el

sistema de clasificación *CHADS<sub>2</sub>*. Dicha clasificación considera diferentes factores de riesgo, a los que asigna una puntuación en función de su peso específico. Mediante la suma de las puntuaciones correspondientes a cada factor de riesgo presente, se obtiene una estimación global del riesgo tromboembólico. Actualmente existe un amplio consenso en cuanto a la recomendación de anticoagular en aquellos pacientes con *CHADS<sub>2</sub>*  $\geq 2$ . Sin embargo, en pacientes con riesgo tromboembólico inferior (*CHADS<sub>2</sub>*  $< 2$ ), existe menor certidumbre en cuanto a la opción terapéutica más adecuada (9).

A continuación se recogen las recomendaciones de algunas de las principales guías de práctica clínica (GPC) para la elección del tratamiento antitrombótico, en función del riesgo tromboembólico de los pacientes (ver tabla 1).

**Tabla 1. Recomendaciones para la elección del tratamiento antitrombótico en función del riesgo tromboembólico**

<b>CHADS<sub>2</sub></b>	<b>Guías de Práctica Clínica</b>			
	<b>ACCF/AHA/HRS</b>	<b>ACCP</b>	<b>CCS</b>	<b>ESC</b>
0	AAS	Ninguno (AAS en caso de elegir la terapia antitrombótica)	1) Ninguno (sin factores de riesgo adicionales) 2) AAS (mujeres o enfermedad vascular) 3) ACO ( $\geq 65$ años o mujeres con enfermedad vascular)	En función de la puntuación <i>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</i> : - 0: ninguno (o AAS) - 1: ACO (o AAS) - $\geq 2$ : ACO
1	AAS o ACO	ACO	ACO (o AAS)	
$\geq 2$	ACO	ACO	ACO	

*ACCF / AHA / HRS: American College of Cardiology Foundation / American Heart Association / Heart Rhythm Society; ACCP: American College of Chest Physician; CCS: Canadian Cardiovascular Society; ESC: European Society of Cardiology*

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral.

Tabla 1 (tomada de 19)

En la actualidad se dispone de cinco fármacos, autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) con indicación en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular: dos antagonistas de la vitamina K (AVK) (acenocumarol y warfarina); un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y dos inhibidores directos del factor Xa, rivaroxabán y el apixabán evaluado en este informe.

La tabla 2 presenta las características comparadas de los ACO disponibles con la indicación de prevención de ictus y embolia sistémica en adultos con FA no valvular, con otros factores de riesgo.

**Tabla 2. Características comparadas de los anticoagulantes orales autorizados en FA**

<b>Medicamento</b>	<b>Acenocumarol (Sintrom®)</b>	<b>Warfarina (Aldocumar®)</b>	<b>Dabigatrán (Pradaxa®)</b>	<b>Rivaroxabán (Xarelto®)</b>	<b>Apixabán (Eliquis®)</b>
<b>Presentación</b>	comp de 1 y 4 mg	comp de 1, 3, 5 y 10 mg	cap de 110 y 150 mg	comp de 10, 15 y 20 mg	comp 5 mg
<b>Posología recomendada en FA</b>	Variable, ajustada en función del INR (objetivo: 2.0-3.0).	Variable, ajustada en función del INR (objetivo: 2.0-3.0).	150 mg/12 h	20 mg/24 h	5 mg/12h
<b>Características diferenciales</b>	Precisa monitorizar INR para dosificación (efecto antitrombótico conocido) Antídoto: vitamina K Interacciones significativas con alimentos		No precisa monitorizar INR (efecto antitrombótico desconocido)  No existe antídoto No interacciones significativas con alimentos		
<b>Coste tto/día</b>	Para una dosis media de 2 mg/día:0,05 €	Para una dosis media de 5 mg/día:0,09 €	3,28€	3,03 €	1,9 €

## Objetivos

### **Objetivos principales**

- Evaluar la eficacia y seguridad de apixabán frente a warfarina, acenocumarol, dabigatrán y rivaroxabán, en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FA no valvular con otros factores de riesgo.

### **Objetivos secundarios**

- Asignar una calificación del grado de aportación de apixabán en la prevención de ictus y embolia sistémica en adultos con FA y otros factores de riesgo, en función de los parámetros de eficacia, seguridad, pauta y coste, combinados según el algoritmo correspondiente (M).

- Establecer el lugar que ocupa el apixabán en la prevención de ictus y embolia sistémica en adultos con FA no valvular con otros factores de riesgo.

## Metodología

### **Criterios de selección de la bibliografía**

#### ***Criterios de inclusión***

Población: pacientes con FA no valvular con otros factores de riesgo.

Intervención: tratamiento con apixabán.

Comparación: warfarina / acenocumarol / dabigatrán / rivaroxabán /

Se selecciona warfarina como AVK de referencia internacionalmente y acenocumarol que es el AVK de referencia en España, por similitud estructural y farmacológica se hace extensible la información de warfarina al acenocumarol.

Se seleccionan dabigatrán y rivaroxabán, nuevos ACO disponibles en el momento en que se autoriza la nueva indicación de apixabán, compartiendo con ellos la indicación y población.

Resultados:

- Eficacia: Ictus o embolismo sistémico, ictus hemorrágico, ictus isquémico o de tipo incierto, ictus mortal o discapacitante. Muerte por cualquier causa, muerte por causa cardiovascular, muerte por causa no cardiovascular e infarto de miocardio.
- Seguridad: Efectos adversos frecuentes, acumulativos, graves, relevantes para la tolerabilidad del medicamento y/o considerados importantes por los pacientes. Se incluyen los abandonos por efectos adversos.

Diseño: Se incluyen ensayos clínicos aleatorios, estudios de no inferioridad, informe de evaluación de la EMA (discusión científica o EPAR), revisiones sistemáticas, metanálisis, estudios de comparaciones indirectas, estudios observacionales o de seguimiento, evaluaciones o revisiones del medicamento de fuentes de reconocido prestigio. Idiomas: español, inglés, francés, italiano o portugués.

#### ***Criterios de exclusión***

Estudios no publicados a texto completo (salvo los incluidos en el EPAR de la EMA), editoriales, cartas, descripción o notificación de casos, estudios farmacológicos y/o en animales, revisiones descriptivas, artículos de prensa.

### **Estrategia documental (Anexo A)**

Se realiza una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos: *PubMed*, *Embase*, *Cochrane* e *IDIS*, a partir de la estrategia de búsqueda definida para cada una de ellas. Asimismo, se realiza una búsqueda bibliográfica en otras fuentes bibliográficas secundarias de medicina basada en la evidencia, boletines farmacoterapéuticos y agencias nacionales o internacionales de medicamentos.

## **Selección de la bibliografía**

Se realiza una primera selección de los artículos por título y/o resumen y posteriormente, se realiza una lectura a texto completo y se excluyen los documentos que no cumplen los criterios de inclusión previamente establecidos.

### ***Evaluación de la calidad de los estudios.***

La evaluación de la validez interna de los ensayos clínicos seleccionados para la evaluación del nuevo medicamento y la significación de sus resultados se establece aplicando la escala de Jadad. Por su parte, para la valoración global y la validez externa de dichos ensayos, así como para valorar su utilidad clínica práctica, se utiliza el cuestionario de aplicabilidad.

Tras la lectura crítica y análisis de los artículos seleccionados, se realiza una síntesis de la evidencia científica disponible (eficacia y seguridad), utilizando los formatos adaptados del *Scottish Intercollegiate Network (SIGN)* (ver anexo c y anexo d).

## Resultados

### **Resultados de la búsqueda bibliográfica (Anexo B)**

En las bases de datos consultadas, se localizan un total de 297 artículos. En la primera selección por título y/o resumen, se eliminan 77 y, tras la lectura del texto completo, se eliminan 210 más. Resultando finalmente, un total de 10 artículos seleccionados, que cumplen los criterios de inclusión previamente establecidos y que incluyen: 1 ensayo clínico pivotal (10), 1 ensayo clínico realizado en pacientes japoneses (11) y 7 metanálisis (12-18) de los nuevos anticoagulantes, incluyendo el apixabán, que los han evaluado frente a las alternativas disponibles actualmente.

No se identificaron estudios que evaluaran la eficacia y seguridad de apixabán frente a acenocumarol, dabigatrán, ni rivaroxabán.

A partir de la búsqueda bibliográfica realizada en otras fuentes documentales, se seleccionan 2 revisiones sistemáticas (19,20) y 1 metanálisis (21); el *EPAR* de la *EMA* (22) y el ensayo clínico *AVERROES* (23) que figura incluido en este último.

A partir de la búsqueda bibliográfica realizada en las agencias nacionales o internacionales de medicamentos y en los boletines farmacoterapéuticos se seleccionan: la evaluación de apixabán publicada por el *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* (24), la evaluación de apixabán del *Scottish Medicines Consortium (SMC)* (25); y, una revisión del boletín *New Drug Evaluation* de la red *United Kingdom Medicines information (UKMi)* (26).

### ***Motivos de exclusión de artículos***

Los artículos excluidos presentan alguna de las siguientes características o condiciones: repetidos, disponibles en otras fuentes, revisiones descriptivas de apixabán, revisiones no sistemáticas, estudios sobre apixabán en situaciones clínicas que no se evalúan en este informe o que no se encuentran entre las indicaciones autorizadas (p.ej. prevención del tromboembolismo venoso en cirugía), estudios experimentales, estudios preclínicos, estudios farmacológicos, estudios preliminares, editoriales, cartas, o revisiones no sistemáticas.

El ensayo clínico *ARISTOTLE-J* (11) se ha excluido 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.

## **Evidencia disponible** (Anexo C)

### ***Descripción de los estudios***

- El estudio *ARISTOTLE* (10), ECA en fase III, multicéntrico, doble ciego, ha comparado apixabán frente a warfarina. Presenta las características siguientes:

Un total de 18.201 pacientes, se distribuyeron de forma aleatoria para recibir apixabán (n=9.120) ó warfarina (n=9.081). Los pacientes incluidos presentaron FA con al menos uno de los siguientes factores de riesgo: >75 años; ictus, ataque isquémico transitorio o embolismo sistémico previo; insuficiencia cardiaca 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 que presentaban: FA debida a causa reversible; estenosis mitral moderada o grave; condiciones distintas a FA que requieren anticoagulación (p.e. válvula cardíaca protésica); ictus en los 7 días anteriores; necesitar AAS a dosis >165 mg/día o AAS + clopidogrel; e, insuficiencia renal grave (creatinina sérica >2.5 mg/dl [221 µmol/l] o aclaramiento de creatinina ACr calculado <25 ml/min) (10).

Los pacientes se distribuyeron de forma aleatoria para recibir apixabán o placebo y warfarina o placebo. El grupo tratado con apixabán (n=9.120) recibió una dosis de 5 mg/día 2 veces al día, rebajándose la dosis a la mitad (2,5 mg 2 veces al día) en los pacientes con: >80 años; <60 Kg de peso; y, ACr >1,5 mg/dl. En el grupo tratado con warfarina (n=9.081), 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 años (10).

Los pacientes que previamente estaban en tratamiento con un AVK, abandonaron el tratamiento 3 días antes del periodo de distribución aleatoria e iniciaron el estudio cuando el INR <2,0. Se puso en marcha un programa educativo para mejorar la calidad del control del INR (10).

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 variable principal de seguridad fue la hemorragia grave, definida como: clínicamente abierta 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 hepática (10).

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 WA (estimada en un 62%, según seis ECA anteriores). La hipótesis proporciona un límite inferior para el intervalo de confianza del 95% (IC<95%) de 1.88 para el riesgo relativo con placebo comparado con WA, siendo el 50% de este valor 1.44 (o 1.38 en escala logarítmica) (10).

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) (10).

En el caso del estudio *ARISTOTLE*, no se han identificado artículos adicionales a la publicación original del ECA.

- El estudio *AVERROES* es un ECA, 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 pueden ser tratados con un AVK. 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 (23).

La variable principal de seguridad del estudio *AVERROES* fue la aparición de hemorragia grave, definida como clínicamente abierta y acompañada por una o más de las siguientes circunstancias: descenso del nivel de hemoglobina  $\geq 2$  g/dl durante 24 horas; transfusión  $\geq 2$  packs de hematíes; sangrado en localización crítica; o, hemorragia mortal. El periodo de seguimiento medio fue de 1,1 años, cuando se interrumpió por la superioridad de apixabán (23).

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 (22,24,25). 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.

- El informe de evaluación de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), "*Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular*", ha evaluado la eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán) frente a los antagonistas de la vitamina K (warfarina, acenocumarol) en esta indicación, mediante una revisión sistemática de la literatura y comparación indirecta; realiza un análisis por subgrupos de pacientes; evalúa la eficacia y seguridad comparada entre los nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán vs rivaroxabán vs apixabán) y estima el impacto económico de su incorporación al arsenal terapéutico en Andalucía (19).

- La revisión sistemática de *CADTH*, "*Safety and Effectiveness of New oral anti-coagulants compared to warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation*", sobre dabigatrán, rivaroxabán y apixabán frente a warfarina en eficacia clínica y coste, con el objetivo de identificar las subpoblaciones en las que los nuevos ACO podrían ser más beneficiosos que warfarina (21).

- La revisión sistemática de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, "*Anticoagulation monitoring and reversal strategies for dabigatran, rivaroxaban, and apixaban: A review of clinical effectiveness*", revisa las evidencias disponibles de eficacia clínica y coste de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, para identificar las situaciones de sobre-anticoagulación y las estrategias para tratar el sangrado asociadas al uso de estos nuevos ACO, con el enfoque de facilitar recomendaciones y decisiones, enfocadas a la clínica práctica (20).

- Otras revisiones sistemáticas y metanálisis sobre eficacia y seguridad de los nuevos ACO y los AVK en prevención de ictus o tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular (12-18) incluyeron los ensayos clínicos comparativos frente a warfarina de dabigatrán (*RE-LY*), rivaroxabán (*ROCKET-AF*) y apixabán (*ARISTOTLE*). No obstante, algunos de ellas incluyen otros fármacos utilizados también en la prevención de ictus o tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular (acetilsalicílico ácido, clopidogrel, etc) (13,14,16,17), o incluyen también la indicación de tratamiento de la trombosis venosa (17) o contienen otras diferencias metodológicas.

- El *EPAR*, informe de evaluación de la *EMA*, para la autorización de apixabán en la indicación de prevención de ictus y tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular y uno o más factores de riesgo adicionales, que se evalúa en este informe (22).

Informes de otras agencias de evaluación:

- La evaluación *Apixaban for preventing stroke and systemic embolism in people with nonvalvular atrial fibrillation*, publicada por el *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* (24),

- La evaluación *Apixaban 2.5mg and 5mg film-coated tablets (Eliquis®)* del *Scottish Medicines Consortium (SMC)* (25)

- La revisión *Apixaban in atrial fibrillation* publicada en el *New Drug Evaluation* (26).

### **Calidad de los estudios (Anexo C)**

El estudio *ARISTOTLE* (10) alcanza una puntuación >3 en la escala de Jadad: el estudio fué aleatorizado, doble ciego, se describen las pérdidas; y, la aleatorización y el enmascaramiento se consideran adecuados.

El cuestionario para la valoración global de la aplicabilidad de los ensayos clínicos obtiene una valoración global positiva al considerarse adecuados el comparador, la variable de medida, los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes; y, los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica.

En la consideración de posibles sesgos, dado que el estudio no describe los detalles del proceso de generación y ocultación de la secuencia de aleatorización, no pudiéndose identificar sesgos. No obstante, si hubiese sido inadecuado, podría haberse sobreestimado el efecto.

Los datos publicados de apixabán aún son escasos por lo que puede desconocerse información que pudiera modificar la comparación de apixabán frente a warfarina, y los resultados observados podrían estar sesgados a favor de apixabán (19).

## **Resultados de eficacia (Anexo C)**

En el estudio *ARISTOTLE*, 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; 95% CI, 0,66-0,95;  $p < 0.001$  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; 95% CI, 0,54-0,94). 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 AP y 21 en el WA. 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 warfarina (10).

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; 95% CI, 0,80-0,99;  $p = 0.047$ ). 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; 95% CI, 0,76-1,04), 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; 95% CI, 0,77-1,13). No hubo diferencia significativa en el índice de infarto de miocardio con apixabán y warfarina (10).

Tabla 4 Resultados de eficacia estudio *ARISTOTLE* (N)

Resultados	Apixabán (n=9120)		Warfarina (n=9081)		HR con apixabán (95% CI)	P
	Nº pacientes	%/año	Nº pacientes	%/año		
Variable primaria: ictus o embolismo sistémico	212	1.27	265	1.60	0.79 (0.66–0.95)	0,001 (n.i.) 0.01 (sp.)
<i>Componentes de la variable principal</i>						
Ictus	199	1.19	250	1.51	0.79 (0.65–0.95)	0.01
Ictus isquémico o de tipo incierto	162	0.97	175	1.05	0.92 (0.74–1.13)	0.42
Ictus hemorrágico	40	0.24	78	0.47	0.5 (0.35–0.75)	<0.001
Embolismo sistémico	15	0.09	17	0.10	0.8 (0.44–1.75)	0.70
<i>Variables secundarias</i>						
Muerte por cualquier causa	603	3.52	669	3.94	0.89 (0.80–0.998)	0.047
<i>Otras</i>						
Ictus, embolismo sistémico, o muerte por cualquier causa	752	4.49	837	5.04	0.89 (0.81–0.98)	0.02
Infarto de miocardio	90	0.53	102	0.61	0.88 (0.66–1.17)	0.37
Ictus, embolismo sistémico infarto de miocardio, o muerte por cualquier causa	810	4.85	906	5.49	0.88 (0.80–0.97)	0.01
Embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda	7	0.04	9	0.05	0.78 (0.29–2.10)	0.63

Cuando se analizan los resultados en función del TRT, no se observa superioridad de apixaban frente a warfarina en las muertes por cualquier causa, en aquellos pacientes que están bien controlados con warfarina (22).

## Resultados de seguridad (Anexo C; Anexo D)

### **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, respectivamente (1).

En el ensayo *ARISTOTLE*, los análisis de EA y seguridad se realizaron sobre la población en tratamiento, es decir todos los pacientes que recibieron al menos 1 dosis de medicamento. La proporción de pacientes que presentan 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%). Los efectos adversos relacionados con sangrado se presentaron en menos pacientes del grupo apixabán (25,2%) que en el de warfarina (32,7%) (22).

Los EA relacionados con el medicamento se notificaron en el 27,8% de los tratados con apixabán y el 34,2% con warfarina. El tipo de EA 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%) (22).

Los **abandonos** relacionados con efectos adversos fueron: 688 (7,6%) en el grupo apixabán y 758 (8,4%) en el grupo warfarina (22).

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 warfarina (10). Sin embargo, son necesarios datos a largo plazo sobre este aspecto de seguridad (25).

El apixabán se mostró superior a warfarina en la variable primaria de seguridad: hemorragia grave. El apixabán se asoció con un número de episodios hemorrágicos graves de todo tipo, significativamente inferior que warfarina (ver tabla 5). La incidencia de muertes 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 warfarina (10).

Tabla 5 Seguridad ensayo *ARISTOTLE* (N)

N(%/año)		HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Apixabán	Warfarina			
<b>Variable principal</b>				
<b>Hemorragia grave</b>				
327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60 a 0,80)	-1,5% (-2,1% a -0,9%)	66 (48 a 111)
<b>- Localización</b>				
<b>- Hemorragia intracraneal</b>				
52 (0,33)	122 (0,80)	0,42 (0,30 a 0,58)	-0,8% (-1,1% a -0,5%)	129 (91 a 200)
<b>- Hemorragia gastrointestinal</b>				
105 (0,76)	119 (0,86)	0,88 (0,67 a 1,14)		
<b>- Hemorragia otra localización</b>				
275 (1,79)	340 (2,27)	0,79 (0,68 a 0,93)		135
<b>Variable secundaria</b>				
<b>Hemorragia grave y/o no grave clínicamente relevante</b>				
613 (4,07)	877 (6,01)	0,67 (0,61 a 0,75)	-2,9% (-3,7 a -2,1%)	34 (27 a 48)
<b>Otros resultados</b>				
<b>Cualquier hemorragia</b>				
2.356(18,1)	3.060(25,8)	0,71 (0,66 a 0,75)	-	13

El ensayo clínico *AVERROES*, a pesar no compara apixabán frente a ninguno de los comparadores seleccionados. No obstante, se considera la seguridad por el interés que tiene este aspecto para cualquier medicamento nuevo. 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; 95%CI, 0,74-1,75; p=0,57 con apixabán) (23). 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, 95%CI; 1,00 a 1,53; p=0.05; NNH=77) (26). Las alteraciones en las pruebas de función hepática fueron similares en ambos grupos (23,25), si bien, serían necesarios datos a largo plazo (25).

Algunos metanálisis consideran que apixabán se asocia a menor riesgo de hemorragia grave y gastrointestinal que dabigatrán y rivaroxabán (13) y que apixabán y rivaroxabán se asocian con menor riesgo que dabigatrán de infarto de miocardio (18) y eventos coronarios (17). Mientras que otros metanálisis no presentan diferencias de seguridad entre los nuevos ACO (12,14,15,16).

## **Interacciones**

- con 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 (por ejemplo, ritonavir). Estos medicamentos pueden duplicar la exposición a apixaban o aumentarla aun más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a apixaban (por ejemplo insuficiencia renal grave). Se espera que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la Pgp (por ejemplo diltiazem, naproxeno, amiodarona, verapamilo, y quinidina) aumenten en menor grado la concentración plasmática de apixaban. No es necesario ningún ajuste de dosis de apixaban en administración concomitante con inhibidores menos potentes del CYP3A4 y/o la P-gp (1).

- con 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 apixaban. En un ensayo clínico en pacientes con fibrilación auricular, se observó una disminución de la eficacia y un mayor riesgo de sangrado cuando se coadministraba apixaban junto con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, en comparación a cuando se administraba solamente apixaban. Los inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp deben co-administrarse con precaución (1).

- otras: 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 AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado (1).

No se recomienda el uso concomitante de apixabán con medicamentos asociados con sangrados graves, como: agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, tienopiridinas (por ejemplo, clopidogrel), dipyridamol, dextrano, y sulfpirazona (1).

## Plan de riesgos

En el *EPAR* de la *EMA* figura el plan de riesgos de apixabán en el que figuran como riesgos identificados: el 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 recoge información sobre los episodios de hemorragia grave y las intervenciones realizadas para controlar el sangrado (22).

## EVALUACIÓN DE LA EFICIENCIA

### . Objetivos

- Realizar un análisis farmacoeconómico de la utilización de apixabán en pacientes con FA
- Realizar un análisis de impacto presupuestario de la incorporación de apixabán al arsenal terapéutico de la FA

### . Revisión de la literatura económica

- *Safety and Effectiveness and cost-effectiveness of new oral anti-coagulants compared to warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2012.*

La agencia canadiense ha publicado un análisis coste-utilidad con los tratamientos, en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados, calculando los costes esperados y los AVAC esperados de cada alternativa y la ratio coste-utilidad incremental (RCUI). Para ello, se basaron en un modelo de Markov que parte de una cohorte hipotética de pacientes con FA no valvular que reciben farmacoterapia para la prevención del ictus o ES. La cohorte es seguida de forma simulada, desde el inicio de la farmacoterapia hasta la muerte, con las incidencias de ocurrencia de eventos asociados.

Se compararon warfarina, dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, bajo la perspectiva: del sistema de salud (pagador regional). Como variables de resultado principales se consideraron los ictus (fatales y no fatales), IM (fatales y no fatales), sangrados mayores (fatales y no fatales), hemorragias intracraneales (fatales y no fatales). Todas ellas variaban en función del tratamiento anticoagulante recibido, mientras que también se consideraron como variables de resultado intermedio los sangrados menores, embolismos pulmonares (fatales y no fatales) y ataques isquémicos transitorios (AIT), pero en éstas se consideró que la ocurrencia o aparición no variaba con los distintos tratamientos recibidos.

A partir de la tasa anual de cada evento con cada fármaco, derivada de la información de los ensayos clínicos, se obtuvieron las distintas probabilidades de transición entre los estados definidos en el modelo para cada fármaco en las 4 variables de resultado principales.

Dabigatrán fue la estrategia más eficiente, en términos de coste por AVAC, con un coste incremental de 13.122\$CAN por AVAC ganado. Apixabán y rivaroxabán produjeron más AVAC que warfarina, pero a un coste mayor que dabigatrán. Tanto apixabán, como rivaroxabán produjeron menos AVAC que dabigatrán, y con un coste mayor, por lo que se consideraron opciones dominadas por ésta última.

Los análisis de sensibilidad realizados mostraron que los resultados eran insensibles, es decir, que se mantenían estables con los cambios de valores en los parámetros del modelo, para rivaroxabán y dabigatrán: Sin embargo, sí se encontraron algunos parámetros que afectaron de forma importante al valor de la RCUI, entre los que destacan el coste farmacológico de apixabán, donde si el fármaco costara un 10% menos por día que dabigatrán, sería una alternativa coste-efectiva, asumiendo una disponibilidad a pagar por AVAC de entre 12.548\$CAN y 35.328\$CAN.

- *Apixaban in atrial fibrillation. Northern and Yorkshire Drug and Therapeutics Centre* [Internet]. enero de 2012; Recuperado a partir de: [http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE\\_122\\_Apixaban.pdf](http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_122_Apixaban.pdf)

Esta evaluación incluye un análisis de coste-efectividad realizado con apixabán, donde resultó menos coste-efectivo que dabigatran, pero más que rivaroxabán. (*West Yorkshire Cardiovascular Network. Economic appraisal of apixaban, dabigatran etexilate and rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. May 2012*). El análisis fue sensible al coste del medicamento, y asumió un coste de apixabán superior (utilizando la presentación disponible de 2,5 mg) al realmente establecido para la presentación de 5 mg, por lo que la evaluación concluye que apixabán podría resultar más coste-efectivo de lo indicado en el modelo.

Otras agencias de evaluación han evaluado los análisis económicos presentados por la industria en los diferentes países, identificando sus limitaciones:

- *Apixaban (Eliquis) – for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf). Scottish Medicines Consortium* [Internet]. enero de 2013; Recuperado a partir de: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/apixaban\\_Eliquis\\_FINAL\\_January\\_2013\\_Amended\\_060213\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/apixaban_Eliquis_FINAL_January_2013_Amended_060213_for_website.pdf)
- *Apixaban - Thromboembolic events prevention, (atrial fibrillation). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Common Drug Review* [Internet]. enero de 2013; Recuperado a partir de: [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Eliquis\\_SPAF\\_Mar-22-13-e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Eliquis_SPAF_Mar-22-13-e.pdf)
- *Apixaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation with one or more risk factor for stroke or systemic embolism. National Institute for Health and Clinical Excellence - Technology Appraisals* [Internet]. enero de 2013; Recuperado a partir de: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14086/62874/62874.pdf>

## . Comparación de costes de las diferentes alternativas

En la tabla 5 se describe el PVP+ IVA unitario para los AVK y los nuevos ACOs con indicación aprobada en FA no valvular. Además se calcula el coste de tratamiento día, el coste de tratamiento anual por paciente y el coste de tratamiento incremental por año y por paciente (respecto al coste global de la terapia con acenocumarol, que incluye el coste de la monitorización del INR). No se consideran los costes asociados a la determinación basal de la función renal de los pacientes que van a iniciar tratamiento con apixabán. Por lo que hay que tener en consideración que el coste global y, por tanto, el coste incremental de apixabán están subestimados

Tabla 5. Comparación de costes de las diferentes alternativas

	Acenocumarol (Sintrom®)	Warfarina (Aldocumar®)	Dabigatrán (Pradaxa®)	Rivaroxabán (Xarelto®)	Apixabán (Eliquis®)
Presentación	1 mg 60 comp.	5 mg 40 comp.	150 mg 60 cáps.	20 mg 28 comp.	5 mg 60 comp.
Precio unitario (PVP + IVA)	0,027	0,090	1,639	3,029	1,514
Posología (unidades/día)	2	1	2	1	2
Coste tratamiento / día	0,05	0,09	3,27	3,02	3,02
Coste tratamiento / año	19,93	32,78	1.197	1.105	1.105
Costes asociados / año	320 a 750	320 a 750	0	0	0
Coste global tratamiento / año	340 a 770	353 a 783	1.197	1.105	1.105
Coste incremental respecto a terapia referencia/año	0	12,85	427 a 857	336 a 766	336 a 766

NOTA: El PVP + IVA de las diferentes alternativas se ha tomado de la base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (Bot PLUS 2). Para los costes asociados únicamente se ha considerado la determinación del INR. El rango utilizado en el coste del control del INR está tomado del informe sobre anticoagulantes orales en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FA no valvular, elaborado por el grupo GÉNESIS-SEFH.

### . Coste eficacia incremental de las diferentes alternativas

En la tabla 6 se calcula el coste eficacia incremental para apixabán con indicación aprobada en FA, considerando el NNT anual para evitar un ictus o ES y el coste incremental por paciente.

Tabla 6. Coste eficacia incremental de apixaban

Medicamento	Referencia	Variable evaluada	Comparador	NNT (IC 95%) por año de tratamiento	Coste incremental (€) respecto a terapia referencia	CEI (€) (IC 95%)
Dabigatran 150 mg	RE-LY (Conolly, 2009)	Ictus o ES	Warfarina (o acenocumarol)	174 (118 a 334)	427 a 857	74.244 (50.349 a 142.513) 149.064 (101.089 a 286.133)
Rivaroxaban	ROCKET AF (Patel, 2011)	Ictus o ES	Warfarina (o acenocumarol)	257 (147 a 950)	336 a 766	86.352 (49.392 a 319.200) 196.862 (112.602 a 727.700)
Apixaban 5mg	ARISTOTLE (Granger 2011)	Ictus o ES	Warfarina (o acenocumarol)	303 (164 a 1.800)	336 a 766	101.808 (49.692 a 604.800) 232.098 (125.624 a 1.378.800)

## . Estimación del impacto económico

En la tabla 7 se calcula el impacto económico anual de apixabán, por 100.000 habitantes y para la población de andaluza, a fecha 1 de abril de 2012 (datos del INE), considerando una prevalencia de pacientes con FA anticoagulados de 7 casos por cada 1.000 habitantes (9) y en los siguientes supuestos:

- 1) Todos los pacientes en tratamiento con AVK pasan a ser tratados con apixabán.
- 2) El 50% de los pacientes en tratamiento con AVK pasan a ser tratados con apixabán.

**Tabla 7. Impacto económico de la sustitución de los AVK por apixabán**

Pacientes con FA y AVK por 100.000 hab.	Tasa de sustitución de AVK	Pacientes que cambian de tratamiento por 100.000 hab.	Coste incremental, con respecto a terapia referencia	Impacto económico por 100.000 hab.	Impacto económico Andalucía (8.294.333 hab.)
700	Cambio 100% a apixaban	700	336 a 766	235.200 a 536.200	19.507.488 a 44.472.428
	Cambio 50% a apixaban	350		117.600 a 268.100	9.753.744 a 22.236.214
	Cambio 100% a dabigatran	700	427 a 857	298.681 a 599.681	24.773.588 a 49.739.531
	Cambio 50% a dabigatran	350		149.340 a 299.840	12.386.794 a 24.869.765
	Cambio 100% a rivaroxaban	700	336 a 766	235.200 a 536.200	19.507.488 a 44.472.428
	Cambio 50% a rivaroxaban	350		117.600 a 268.100	9.753.744 a 22.236.214

NOTA: Considerando una prevalencia de pacientes anticoagulados por FA de 7 por cada 1.000 habitantes, y considerando una población para Andalucía de 8.294.233 habitantes (INE, 1 de Abril de 2012).

En el supuesto de que el 100% de los pacientes en tratamiento con AVKs pasaran a ser tratados con apixabán, se ha estimado un impacto económico de 19,5 a 44,5 millones de €; y si el cambio fuese en el 50% de los pacientes, sería de 9,7 a 22,2 millones de €.

## Discusión

Entre las limitaciones del *ARISTOTLE* se consideran las siguientes (26):

Se excluyeron pacientes con otras indicaciones para anticoagulación diferentes a la FA; así como los que presentan un aclaramiento de creatinina  $\text{ClCr} < 25 \text{ ml/min}$ .

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 diseño de los estudios.

La reducción en la incidencia de ictus observada con apixabán se debe principalmente a la reducción de ictus hemorrágico.

Aproximadamente el 30% de los pacientes de cada grupo tomaban ácido acetilsalicílico (AAS) junto a la medicación administrada en el estudio, lo que puede haber aumentado el riesgo de sangrado en todos los pacientes. Salvo que el AAS ejerza idéntico efecto sobre el riesgo de sangrado en los dos grupos, cualquier diferencia entre ellos puede haberse exagerado o enmascarado.

Los resultados de la variable primaria 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 heterogeneidad metodológica –diseño, definición de las variables, población incluida y excluida, etc.- en los ensayos clínicos realizados con los nuevos ACO (12-18). Como ejemplo, los pacientes incluidos en el estudio *ARISTOTLE* presentan una puntuación mayor en la escala  $\text{CHADS}_2$  (3,47), que los incluidos en los ECA realizados con dabigatrán (*RE-LY*) y rivaroxabán (*ROCKET-AF*), lo que dificulta la comparación (22). Por tanto, los resultados de los metanálisis deben interpretarse con precaución y no son suficientemente robustos para establecer diferencias fiables entre los nuevos ACO (24).

- Los metanálisis publicados no establecen diferencias de eficacia entre los distintos nuevos ACO (12-17), salvo uno que considera dabigatrán 150 mg más eficaz que rivaroxabán y sin diferencia con apixabán (18). Tienen como limitación importante las diferencias que presentan los estudios incluidos, en cuanto a diseño, criterios de inclusión, definición de las variables, duración del seguimiento, etc. Así, por ejemplo, los pacientes incluidos en el estudio *RE-LY* y *ARISTOTLE* presentaban un riesgo de ictus bajo-moderado, mientras que los del *ROCKET-AF* eran de riesgo moderado-alto. Por otra parte, dado elevado número de pacientes global de los estudios incluidos, se podría sobreenfatizar la significación estadística de diferencias pequeñas, no relevantes clínicamente, entre los distintos fármacos (15).

En el ensayo *ARISTOTLE*, 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.

El estudio *AVERROES* no se puede utilizar en esta evaluación comparativa puesto que no evaluó el apixabán frente al comparador de referencia. En cualquier caso, en este estudio se ha cuestionado la selección del AAS como comparador activo y las dosis utilizadas. Así mismo, se ha cuestionado la capacidad del estudio para identificar los pacientes en los que no se puede utilizar un AVK y si en estos pacientes el apixabán puede ser una alternativa segura e igualmente efectiva que un AVK. No obstante, resulta de interés como información adicional de seguridad (22).

---

## Análisis comparativo

**Comparador de referencia:** acenocumarol, warfarina, dabigatran y rivaroxabán

**Eficacia:** SUPERIOR a warfarina.

No se pueden obtener conclusiones firmes de la eficacia comparada frente a dabigatrán y rivaroxabán, debido a la ausencia de comparaciones directas. Las comparaciones indirectas disponibles no permiten establecer conclusiones definitivas.

**Seguridad:** NO CONCLUYENTE

Apixabán muestra resultados favorables, pero no dispone experiencia a largo plazo, frente a la amplia experiencia de warfarina, siendo este un tratamiento muy prolongado. No existe antídoto de apixabán en caso de anticoagulación excesiva. Presenta riesgo potencial de lesión hepática.

**Pauta:** SUPERIOR a warfarina, No requiere determinaciones del INR ni dosis irregulares. SIMILAR a dabigatrán, (se administran 2 veces al día). INFERIOR a rivaroxabán (se administra 1 vez al día)

**Coste:** SUPERIOR al de warfarina. INFERIOR a dabigatrán y SIMILAR a rivaroxabán

## Lugar en terapéutica

La FA es la arritmia cardiaca crónica más frecuente, se estima que la padece un 8,5% de la población española mayor de 60 años. El riesgo de ictus y embolia sistémica en los pacientes que la padecen es cinco veces superior en al de la población general. Para la prevención del ictus y la embolia, los anticoagulantes orales son los medicamentos más utilizados. 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 terapia con un AVK requiere mantener un seguimiento del tiempo de protrombina, habitualmente mediante la determinación del INR. Este factor, junto a otros como el elevado riesgo potencial de hemorragia grave y de interacciones con medicamentos y/o alimentos, se ha asociado con la infrautilización de los AVK en pacientes con FA, aunque la fracción de pacientes tratados ha ido creciendo considerablemente (27).

El apixabán, al igual que dabigatran y rivaroxaban, son nuevos anticoagulantes con los que se obvia esta necesidad, Los nuevos ACO, Presenta un rápido comienzo de acción, 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 cumplidores (9). 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 FA (28). 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 ellas (9).

El apixaban ha mostrado una eficacia superior a warfarina y aunque se ha asociado con menor incidencia de hemorragias graves, se desconoce su seguridad a largo plazo y no dispone de antídoto.

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 apixaban, las potenciales ventajas e inconvenientes asociados a su uso respecto al de los AVK en la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular no valvular, que no justifica su uso en pacientes adecuadamente controlados con un AVK.

No obstante, al no necesitar controles periódicos del INR, puede **aportar en situaciones concretas**.

En este sentido, las Agencias de evaluación AEMPS y AETSA,, han establecido recomendaciones para la elección del tratamiento anticoagulante oral en la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular no valvular:

- Se recomienda **iniciar el tratamiento anticoagulante con un AVK** en pacientes con FA no valvular con indicación de tratamiento anticoagulante, salvo en aquellos casos en los que exista: alergia o hipersensibilidad conocida a cumarínicos; contraindicación específica a AVK (que no afecte a los nuevos anticoagulantes orales); antecedentes de hemorragia intracraneal e ictus isquémico con criterios de alto riesgo de hemorragia intracraneal; o imposibilidad o dificultad importante de acceso a un adecuado seguimiento del INR (9). La dosis del AVK debe ajustarse para mantener el INR de 2,0 a 3,0 (3-5).

Los AVK también son de elección en pacientes con fibrilación auricular con afectación valvular (definida como estenosis mitral u otra valvulopatía significativa que requiera tratamiento específico programado o ya efectuado (prótesis, valvuloplastia); ya que no hay datos en FA valvular con los nuevos ACO (27).

- Se recomienda **mantener el tratamiento con AVK** en pacientes que presentan: buen control del INR; antecedentes de hemorragia gastrointestinal o presencia de patologías digestivas que incrementen el riesgo de sangrado gastrointestinal e insuficiencia renal grave (9).

- Se recomienda **inicio o cambio** a los nuevos ACO en aquellos pacientes con FA no valvular con indicación de tratamiento anticoagulante, ausencia de contraindicaciones generales para anticoagulación y específicas para los nuevos ACO, y presencia de al menos una de las siguientes situaciones clínicas: contraindicaciones específicas para el uso de AVK; pacientes con ictus isquémico que presenten criterios de alto riesgo de hemorragia intracraneal; alergia o hipersensibilidad demostrada a cumarínicos; mal control del INR, siempre que no sea por falta de adherencia al tratamiento; antecedentes de hemorragia intracraneal, independientemente del grado de control del INR; efectos adversos graves asociados al tratamiento con AVK; presencia de una interacción farmacológica relevante, de difícil control a pesar del ajuste posológico en función del INR (que no haya sido descrita para los nuevos ACO); o pacientes que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves o que han presentado episodios hemorrágicos graves (salvo en el caso de hemorragia gastrointestinal) a pesar de un buen control de INR (9,27).

---

**Anexos**

**ANEXO A.- Estrategia Documental**

- **Bases de datos consultadas:**

**- PUBMED**Estrategia de búsqueda:

#36 Search (#35) OR #5	179
#35 Search (#19) AND #16 Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Meta-Analysis; Evaluation Studies; Humans; English; Catalan; French; Italian; Spanish	25
#20 Search (#19) AND #16	75
#19 Search "Atrial Fibrillation"[Mesh]	30445
#16 Search (#7) AND #15	141
#15 Search (((("Warfarin"[Mesh]) OR "Acenocoumarol"[Mesh]) OR "dabigatran" [Supplementary Concept]) OR "rivaroxaban" [Supplementary Concept])	14533
#7 Search "apixaban" [Supplementary Concept]	206
#5 Search (#3) AND #4	175
#4 Search ("atrial fibrillation"[Title/Abstract]) OR "auricular fibrillation"[Title/Abstract]	35067
#3 Search (#1) AND #2	304
#2 Search apixaban[Title/Abstract]	372
#1 Search (((warfarin[Title/Abstract]) OR acenocoumarol[Title/Abstract]) OR dabigatran[Title/Abstract]) OR rivaroxaban[Title/Abstract]	15626

**- EMBASE**Estrategia de búsqueda:

#12	#11 AND 'human'/de AND ('controlled study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'systematic review'/de OR 'meta analysis'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'multicenter study'/de) AND [embase]/lim	71
#11	#5 OR #10	296
#10	#6 AND #9	90
#9	#7 AND #8	196
#8	'warfarin'/exp/mj OR 'acenocoumarol'/exp/mj OR 'dabigatran'/exp/mj OR 'rivaroxaban'/exp/mj	19,073
#7	'apixaban'/exp/mj	371
#6	'heart atrium fibrillation'/exp/mj	34,591

#5	#3 AND #4	267	
#4	'atrial fibrillation':ab,ti OR 'auricular fibrillation':ab,ti	51,351	
#3	#1 AND #2	474	
#2	apixaban:ab,ti	625	
#1	warfarin:ab,ti OR acenocoumarol:ab,ti OR dabigatran:ab,ti OR rivaroxaban:ab,ti	21,828	

## - THE COCHRANE LIBRARY

### Estrategia de búsqueda:

#1	apixaban:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	36	
#2	warfarin or acenocoumarol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1894	
#9	dabigatran or rivaroxaban:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	169	
#6	MeSH descriptor: [Warfarin] explode all trees	1047	
#7	MeSH descriptor: [Acenocoumarol] explode all trees	102	
#4	(auricular or atrial) and fibrillation:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3455	
#8	MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees	2198	
#10	#2 or #9 or #6 or #7	2017	
#11	#1 and #10	7	
#12	#4 or #8	3455	
#13	#12 and #11	5	

## - Iowa Drug Information Service (IDIS)

(Actualización: 1996-2012, agosto)

### Estrategia de búsqueda:

Drug: "APIXABAN 20120452" AND ("WARFARIN 20120208" OR "ACENOCOUMAROL 20120204" OR "DABIGATRAN ETEXILATE 20120449" OR "RIVAROXABAN 20120451")

AND

Disease: "FIBRILLATION, ATRIAL 427.3"

AND

Descriptor: "META-ANALYSIS 145" OR "STUDY RANDOMIZE ADULT 135" OR "STUDY RANDOMIZE GERIATRIC 137" OR "STUDY RANDOMIZE PEDIATRIC 136" OR "SYSTEMATIC REVIEW 161"

Resultados: 9

- **Otras fuentes\*:**

- *European Medicines Agency (EMA): EPAR*
- *Boletines ISDB*
- *National Health Service Evidence (NHS Evidence): Evaluación de medicamentos*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
- *Haute Autorité de Santé (HAS): Commission Transparence*
- *Medical Letter on Drugs and Therapeutics*
- *National Prescribing Service- Rational Assessment of Drug and Research (NPS-RADAR)*
- *Therapeutics Letter of Therapeutics Initiative*
- *ADIS International: Clinical Trials Insight*
- *Micromedex: Drugdex*
- *Trip Database*
- *Base de datos Génesis: boletines*

Resultado: 2 (*EPAR + Averroes*)

\* Buscador: apixabán

- **Fecha de finalización de la búsqueda:** 31-01-2013

**ANEXO B.- Informe de apixabán en prevención de ictus y tromboembolismo en pacientes con FA no valvular con otros factores de riesgo: Selección de artículos en las bases de datos\***

<b>Artículos localizados</b>	<b>Artículos tras eliminar duplicados</b>	<b>Artículos excluidos por título y/o resumen</b>	<b>Artículos excluidos a texto completo</b>	<b>Artículos seleccionados</b>
297	220	210	Quedan 10 (220-210=10) para leer y decidir si se utilizan.	10 artículos referenciados

INFORME DE APIXABÁN (prevención de ictus y embolia sistémica): TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)							
Referencia (Autor, publicación) (a)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión) (b)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza) (c)	Comentarios (d)	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Granger CB et al. N Engl J Med 2011;365:981-92.	<p>ECA, multicéntrico, fase III, doble ciego comparativo 1:1 con WA.</p> <p>Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de AP respecto a WA a doble ciego en pacientes con fibrilación auricular y riesgo aumentado de ictus.</p> <p>Diseño de no inferioridad seguido por análisis de superioridad.</p> <p>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.</p>	<p>N= 18.201 pacientes, (edad media 70 años; 64,75% varones).</p> <p><b>AP 5 mg/12h</b> (n=9120)</p> <p><b>WA dosis ajustada (INR)</b> (n=9081)</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> Pacientes &gt;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 cardiaca sintomática en los 3 meses anteriores o fracción de eyección ventricular izquierda ≤40% • diabetes mellitus • hipertensión que requiere tratamiento farmacológico</p>	<p>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)</p> <p>WA (dosis ajustada para INR: 2-3).</p> <p>Duración: 1,8 años (mediana de seguimiento)</p>	<p><u>Variable principal:</u> Aparición de ictus o episodio embolismo sistémico.</p> <p>Criterio de no inferioridad: Límite superior del IC99% de riesgo relativo de ictus o episodio embólico de AP comparado con WA &lt;1,44.</p> <p>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</p>	<p><b>EFICACIA:</b> AP 5 mg vs WA: HR=0,79; 95% CI, 0,66-0,95; p&lt;0.001 para no inferioridad y p=0.01 para superioridad.</p> <p>Aparición de ictus o embolismo sistémico: AP 5 mg: 1,27% por año WA: 1,60% por año</p> <p><b>Cumple no inferioridad y superioridad de eficacia</b></p> <p><b>SEGURIDAD:</b> Hemorragia grave AP 5 mg vs WA: HR=0,69; 95% CI, 0,60-0,80; p&lt;0.001</p> <p>Aparición de hemorragia grave: AP 5 mg: 2,13% por año vs WA: 3,09% por año</p>	<p><i>Comparador:</i> Adecuado. Es el tratamiento de referencia en la indicación considerada.</p> <p><i>Variable/s de medida:</i> Adecuada. El ictus y tromboembolismo son la principal complicación ligada a morbilidad y muerte en la población estudiada</p> <p><i>Criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes: Son adecuados para la población que puede beneficiarse del tratamiento.</i></p>	<p><b>Total: 5 puntos</b></p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 <b>Aleatorización apropiada: 1</b> Ciego apropiado: 1</p>

		<p><b>Criterios de exclusión:</b>  Pacientes con FA reversible, estenosis mitral moderada-grave, otra condición distinta a la FA que requiera anticoagulación (p.e.: prótesis valvular cardiaca), ictus en los 7 días previos, necesidad de tratamiento con aspirina a dosis &gt;165 mg/día o necesidad de tratamiento con aspirina + clopidogrel, e insuficiencia renal grave (creatinina sérica &gt;2,5 mg/dl o ClCr &lt;25 ml/min).</p>		<p>muerte por cualquier causa.</p> <p>SEGURIDAD:  <u>Variable principal de seguridad:</u>  Aparición de hemorragia grave.  Criterios de la <i>ISTH</i>: sangrado abierto con descenso en hemoglobina <math>\leq 2</math> g/dl o transfusión de <math>\leq 2</math> unidades de hematíes, en área crítica o con resultado de muerte.</p>			
--	--	--	--	---	--	--	--

AP: apixabán; EA: efecto adverso; ECA: Ensayo clínico aleatorio; 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

INFORME DE APIXABAN: VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA				
		APIXABAN	AVK (WARFARINA)	
RAM MÁS RELEVANTES (10)	SUPERIOR	<b>Hemorragia grave</b> - Intracraneal - Otra localización	2,13 %/año 0,33 %/año 1,79 %/año	3,09 %/año 0,80 %/año 2,27 %/año
		<b>Hemorragia grave o no grave clínicamente relevante</b>	4,07 %/año	6,01 %/año
		Cualquier hemorragia	18,1 %/año	25,8 %/año
	SIMILAR	<b>Hemorragia grave</b> - 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) (10)	7,6%	8,4%	
LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA	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; 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)++	
EFEECTO DE CLASE	Efectos adversos y/o interacciones propias del grupo terapéutico	Hemorragias No hay antídoto	Hemorragias Existe antídoto	

<p>POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN</p>	<p>Relacionados con la posología y con la forma de administración</p>	<p>Seguimiento menos estrecho del paciente</p>	<p>Por dosis irregulares y necesidad de cambios de dosis</p>
<p>PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD (22)</p>		<p>Identifica riesgo de: hemorragia (importante); y, de aumento de enzimas hepáticas. Considera riesgo potencial de lesión hepática. 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 &gt;3 años.</p>	<p>No</p>
<p>DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO (2,h)</p>	<p>(Fuente: estudios post-comercialización, ECA a largo plazo, estudios de seguimiento de los ECA, EPAR)</p>	<p>No</p>	<p>Si (varios estudios de cohorte)</p>
<p>VALORACIÓN GLOBAL DE RAM</p>		<p>No concluyente</p>	

## Bibliografía

- 1- Ficha técnica de Eliquis (Apixaban). Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. 20-12-2012. [Consultado 17-01-2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human\\_med\\_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- 2- González Cocina E, coordinador, Arritmias. Proceso Asistencial Integrado. [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud. 2003. [Consultado 09 de noviembre de 2012]. Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p\\_3\\_p\\_3\\_procesos\\_asistenciales\\_integrados/arritmias/arritmias.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/arritmias/arritmias.pdf)
- 3- 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.
- 4- 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.
- 5- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Criiins 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. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21382897
- 6- Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. Rev Esp Cardiol. 2007;60:616-24.
- 7- Instituto de Estadística y Cartografía de Andalucía. Junta de Andalucía. Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empleo. [Consultado 09 de noviembre de 2012]. Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/anuario/anuario12/cap02/anuario12-2\\_1\\_01.xls](http://www.juntadeandalucia.es/anuario/anuario12/cap02/anuario12-2_1_01.xls)
- 8- Junta de Andalucía. Consejería para la Igualdad y Bienestar Social. Libro Blanco del envejecimiento activo. Sevilla. 2010. [Consultado 09 de noviembre de 2012]. Disponible en: <http://www.envejecimientoactivo.com/imagenes/lbea.pdf>
- 9- 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 09 de noviembre de 2012]. Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA\\_AC\\_Os\\_Guia\\_Completa\\_2012\\_octubre.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_AC_Os_Guia_Completa_2012_octubre.pdf)

- 10- *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.
- 11- Ogawa S, Shinohara Y, Kanmuri K. Safety and efficacy of the oral direct factor xa 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)
- 12- 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;110:453-460.
- 13- 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.
- 14- 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.
- 15- 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
- 16- 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115410
- 17- Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open* 2012;2:e001592. doi:10.1136/bmjopen-2012-001592
- 18- 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.
- 19- Abdel-Kader Martín L, Vega Coca MD, Márquez Peláez S, Navarro Caballero JA, Rodríguez López R y Beltrán Calvo C. Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular. Informe de evaluación del medicamento. 2012. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). [Consultado el 9 de noviembre de 2012]. Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA\\_2012-2\\_ACOs\\_def.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2012-2_ACOs_def.pdf)
- 20- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Anticoagulation monitoring and reversal strategies for dabigatran, rivaroxaban, and apixaban: A review of clinical effectiveness. April 2012. Ottawa: CADTH. [Consultado el 9 de noviembre de 2012]. Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0002\\_New\\_Oral\\_Anticoagulants.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0002_New_Oral_Anticoagulants.pdf)
- 21- Wells G, Coyle D, Cameron C, Steiner S, Coyle K, Kelly S, et al. Canadian Collaborative for Drug Safety, Effectiveness and network meta-analysis; Canadian

Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Safety, effectiveness, and cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. April 2012. Ottawa: CADTH. [Consultado el 9 de noviembre de 2012]. Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/pdf/NOAC\\_Therapeutic\\_Review\\_final\\_report.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/NOAC_Therapeutic_Review_final_report.pdf)

22- 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 23 de enero de 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002148/WC500136575.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002148/WC500136575.pdf)

23- 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.

24- 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) [Internet]. Manchester: NICE. [Consultado el 6 de marzo de 2013] Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14086/62874/62874.pdf>

25- Apixaban 2.5mg and 5mg film-coated tablets(Eliquis®) SMC no. (836/13). Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/apixaban\\_Eliquis\\_FINAL\\_January\\_2013\\_Amended\\_060213\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/apixaban_Eliquis_FINAL_January_2013_Amended_060213_for_website.pdf)

26- Apixaban in atrial fibrillation. New Drug Eval. 2012;122. [Consultado el 13 de marzo de 2012]. Disponible en: [http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE\\_122\\_Apixaban.pdf](http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_122_Apixaban.pdf)

27- 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 20 de junio de 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>

28- 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 09 de noviembre de 2012]. Disponible en: [http://www.enfermeriacantabria.com/web\\_enfermeriacantabria/docs/documento\\_consenso\\_2.pdf](http://www.enfermeriacantabria.com/web_enfermeriacantabria/docs/documento_consenso_2.pdf)