

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DO MEDICAMENTO

DCI – Apixabano

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5389846	Eliquis	Blister – 20 unidades / Comprimido revestido por película / 2,5 mg	Bristol-Myers Squibb / Pfizer EEIG
5389853		Blister – 60 unidades / Comprimido revestido por película / 2,5 mg	
5487418		Blister – 20 unidades / Comprimido revestido por película / 5 mg	
5487434		Blister – 60 unidades / Comprimido revestido por película / 5 mg	

Data de autorização: 23/07/2019

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento órfão: Sim ☐ Não ☒

Classificação Farmacoterapêutica: 4.3.1.4 Outros anticoagulantes

Indicações terapêuticas constantes do RCM:

Prevenção de acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) em doentes adultos que foram submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho.

Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular com um ou mais fatores de risco tais como acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório prévios; idade $\geq$ 75 anos; hipertensão; diabetes mellitus; insuficiência cardíaca sintomática (Classe NYHA $\geq$ II).

Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), e prevenção de TVP recorrente e EP em adultos (para doentes com EP hemodinamicamente instáveis ver secção 4.4).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação – Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), e prevenção de TVP recorrente e EP em adultos.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Tratamento inicial, geralmente com a duração de 3 a 6 meses, de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, e prevenção de trombose venosa profunda recorrente e embolia pulmonar em adultos.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Vantagem terapêutica acrescentada face aos comparadores selecionados, para o tratamento inicial (3 a 6 meses) da trombose venosa profunda e embolia pulmonar, e prevenção de trombose venosa profunda recorrente e embolia pulmonar em adultos.

O benefício adicional do tratamento com apixabano para além de 6 meses é incerto, por não existirem dados de confiança que permitam comparar o apixabano com varfarina ou rivaroxabano nesta população.

Na avaliação económica, os resultados demonstraram que, no tratamento inicial de doentes adultos com tromboembolismo venoso (geralmente 3-6 meses), nomeadamente a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar, o apixabano é terapêutica dominante (mais efetivo e mais barato) em comparação com rivaroxabano e terapia convencional.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	Apixabano é um inibidor potente, oral, reversível, direto e altamente seletivo para o local ativo do fator Xa. Não necessita de antitrombina III para a atividade antitrombótica. Apixabano inibe o fator Xa livre e ligado ao coágulo e a atividade protrombinase. Apixabano não tem efeito direto na agregação plaquetária, mas indiretamente, inibe a agregação plaquetária induzida pela trombina. Ao inibir o fator Xa, apixabano previne a formação de trombina e o desenvolvimento do trombo. Estudos pré-clínicos de apixabano em modelos animais demonstraram eficácia antitrombótica na prevenção da trombose arterial e venosa em doses que preservam a hemostase. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Adequação das apresentações à posologia	Cumprido o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.
Enquadramento legal	Alínea a) do n.º 2 do artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1 de junho, na sua redação atual.

Comparadores selecionado	Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados		
	Sub-população	Intervenção	Comparador
	1.1. Doentes adultos com trombose venosa profunda e embolia pulmonar (tratamento inicial, geralmente 3 a 6 meses)	Apixabano	- Heparina de baixo peso molecular + varfarina - Rivaroxabano
Valor terapêutico acrescentado	1.2. Doentes adultos com trombose venosa profunda recorrente e embolia pulmonar (extensão do tratamento inicial)	Apixabano	- Varfarina - Rivaroxabano
	Foi avaliada a eficácia e segurança comparativa do apixabano na indicação aprovada, ou seja, “para tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), e prevenção de TVP recorrente e EP em adultos”. Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado maior do apixabano em relação à terapia convencional (enoxaparina/varfarina), e que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado moderado em relação ao rivaroxabano no tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar em adultos, no tratamento inicial, geralmente 3 a 6 meses. Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos: - Um estudo randomizado, em dupla ocultação, que comparou apixabano com terapia convencional, para tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), e prevenção de TVP recorrente e EP em adultos, mostrou que o apixabano é não inferior, mas não é superior, ao comparador, em relação a um outcome composto de incidência de tromboembolismo venoso sintomático recorrente ou morte relacionada com tromboembolismo venoso. - Por outcome, o apixabano pareceu ser comparável à terapia convencional, no que diz respeito a mortalidade global, mortalidade associada a tromboembolismo venoso, mortalidade cardiovascular, eventos adversos graves, e interrupção do tratamento por eventos adversos, tendo-se observado um menor número de eventos adversos, de eventos		

	hemorrágicos major (risco relativo 0,31; IC95% 0,17 a 0,55; $p < 0,001$), e de eventos hemorrágicos não-major clinicamente significativos com o apixabano. O limite superior do intervalo de confiança a 95% do risco relativo de hemorragias major qualifica a amplitude do efeito como major. • Por outcome, e numa comparação indireta, o apixabano pareceu ser comparável ao rivaroxabano, no que diz respeito a mortalidade global, tromboembolismo venoso ou mortalidade associada a tromboembolismo venoso, assim como hemorragias major, existindo sugestão de valor terapêutico acrescentado devido ao menor número de eventos hemorrágicos não-major clinicamente significativos com o apixabano em comparação com o rivaroxabano. O limite superior do intervalo de confiança a 95% do risco relativo de hemorragias não major clinicamente significativas qualifica a amplitude do efeito como moderada. Esta conclusão está associada a elevado grau de incerteza devido à baixa qualidade da evidência. O benefício adicional do tratamento com apixabano para além de 6 meses é incerto, por não existirem dados de confiança que permitam comparar o apixabano com varfarina ou rivaroxabano nesta população
--	--

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Apixabano <i>versus</i> rivaroxabano; apixabano <i>versus</i> terapia convencional (heparina de baixo peso molecular; varfarina).
Tipo de análise	Análise de custo-utilidade
Vantagem económica	Decorrente da avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica, os resultados de demonstraram que, no tratamento inicial de doentes adultos com tromboembolismo venoso (geralmente 3-6 meses), o apixabano é terapêutica dominante (mais efetivo e mais barato) em comparação com rivaroxabano e terapia convencional.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento e comparadores
2. Agnelli G et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369: 799-808

3. Cohen AT et al. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, e rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. PLoS ONE 10(12):e0144856
4. Cohen AT et al. Comparison of the non-VKA oral anticoagulants apixaban, dabigatran, and rivaroxaban in the extended treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. PLoS ONE 11(8):e0160064
5. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism (the EINSTEIN-EXT trial). N Engl J Med 2010; 363: 2499-2510
6. Agnelli GA et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism (the AMPLIFY-EXT trial). N Engl J Med 2013; 368: 699-708
7. Kearon C et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism (the ELATE trial). N Engl J Med 2003; 349: 631-639
8. Bacattini C et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism (the WARFASA trial). N Engl J Med 2012; 366: 1959-1967
9. Agnelli G et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism (the WODIT-PE trial). Ann Intern Med 2003; 139: 19-25
10. Brighton TA et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism (the ASPIRE trial). N Engl J Med 2012; 367: 1979-1987
11. Schulman S et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism (the RE-MEDY and RE-SONATE trials). N Engl J Med 2013; 368: 709-718
12. Ridker PM et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism (the PREVENT trial). N Engl J Med 2003; 348: 1425-1434
13. Agnelli G et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis (the WODIT DVT trial). N Engl J Med 2001; 345: 165-169
14. Kearon C et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism (the LAFIT trial). N Engl J Med 1999; 340: 901-901