

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de andexanet alfa (Ondexxa[®]) como antídoto específico para revertir el efecto anticoagulante de apixaban y rivaroxaban en hemorragias potencialmente mortales o descontroladas.

IPT, 48/2022. V1

Fecha de publicación: 07 de junio de 2022[†]

En los últimos años, se han comercializado diversos anticoagulantes orales directos (ACOD), entre los que se encuentran 3 inhibidores directos del factor Xa (fXa): apixaban, rivaroxaban y edoxaban (1,2).

Todos ellos están indicados en diversas situaciones clínicas, las cuales incluyen la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) con al menos un factor de riesgo adicional y el tratamiento y prevención secundaria de la trombosis venosa profunda; y de la embolia pulmonar. Apixaban y rivaroxaban están autorizados, además, para la profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) tras artroplastia de cadera o rodilla. Rivaroxaban, a dosis bajas de 2,5 mg dos veces al día, tiene también como indicaciones aprobadas la prevención de eventos aterotrombóticos tras un síndrome coronario agudo con biomarcadores cardíacos elevados y el uso en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica sintomática con alto riesgo de desarrollar acontecimientos isquémicos.

Al igual que todos los anticoagulantes, el uso de rivaroxaban, apixaban y edoxaban, se asocia con un aumento del riesgo de hemorragia, incluyendo hemorragias graves, que se incrementa en presencia de determinados factores, tales como función renal disminuida, edad avanzada, bajo peso corporal (≤ 60 kg), trastornos de la coagulación o su uso concomitante con ciertos medicamentos (inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp, entre otros) (1,2,3).

En los ensayos clínicos de pacientes con FANV que reciben inhibidores del factor Xa, las hemorragias mayores ocurrieron con una tasa anualizada de 2,1 a 3,5%. Sin embargo, dentro de estas, la tasa anualizada de hemorragias graves o potencialmente mortales, que es la población diana de andexanet alfa, se corresponde con aproximadamente la mitad, 1,2% a 1,5% con los ACOD. Según datos disponibles, aproximadamente el 90% de las hemorragias graves con los ACOD ocurren en la indicación de FANV, mientras que el 10% ocurren en la indicación de tromboembolismo venoso (4).

La mortalidad tras una hemorragia grave con ACOD, oscila entre el 10% para hemorragias graves no intracraneales y el 35-45%

en el caso de hemorragias intracraneales (HIC) (3). Además, el aumento del número de pacientes anticoagulados en todo el mundo, conlleva que las hemorragias graves con amenaza para la vida también estén en aumento, necesitándose estrategias de reversión específicas efectivas (5). Por ello, la disponibilidad de un antídoto ha supuesto hasta el momento una necesidad médica no cubierta (3).

Hasta la fecha, las recomendaciones generales para el manejo de las complicaciones hemorrágicas de apixaban y rivaroxaban no diferían mucho de los protocolos de actuación ante una hemorragia secundaria a cualquier otro fármaco antitrombótico (6). El tratamiento de las hemorragias, se ha limitado, hasta la fecha, en la interrupción de todo tratamiento antitrombótico, investigación del origen del sangrado e instauración de terapia de soporte (hemostasia local, reemplazo de volumen, transfusiones, carbón activado) y, en último lugar, en el caso de que el sangrado amenace la vida del paciente y no sean posible otras alternativas, la administración de factores hemostáticos procoagulantes o del factor VIIa. La experiencia clínica del uso de estas medidas, en pacientes que reciben rivaroxaban o apixaban es muy limitada. Ni apixaban ni rivaroxaban son dializables (1, 2, 6).

La disponibilidad de un antídoto para la reversión urgente de la actividad anticoagulante de los ACOD tiene como principal ventaja, la de complementar el manejo de hemorragias graves asociadas a los mismos. En los últimos años, se han desarrollado diversos antídotos de los ACOD (3) Hasta la fecha, se ha autorizado el antídoto específico idarucizumab para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán y el andexanet alfa para revertir el efecto anticoagulante de apixaban y rivaroxaban en el caso de hemorragia potencialmente mortal o descontrolada.

ANDEXANET ALFA (ONDEXXA[®])

Andexanet alfa es una forma recombinante de la proteína humana factor Xa producida en células de ovario de hámster chino (CHO) (4).

Ha sido autorizada de forma condicional para pacientes adultos tratados con un inhibidor directo del factor Xa (apixaban o rivaroxaban) cuando es necesario revertir la anticoagulación por una hemorragia potencialmente mortal o descontrolada (agente de reversión) (4,7).

Se presenta en viales que contienen 200 mg de andexanet alfa para uso intravenoso, estando su administración limitada exclusivamente al ámbito hospitalario.

Previa reconstitución, se administra como bolo intravenoso a un ritmo objetivo de 30 mg/min durante 15 minutos (dosis baja) o 30 minutos (dosis alta), seguido de una perfusión continua de 4 mg/min (dosis baja) u 8 mg/min (dosis alta) durante 120 minutos (7).

Tabla 1. Esquema de administración

	Bolo inicial intravenoso	Perfusión intravenosa continua	Número total de viales de 200 mg necesarios
Dosis baja	400 mg a un ritmo objetivo de 30 mg/min	4 mg/min durante 120 minutos (480 mg)	5
Dosis alta	800 mg a un ritmo objetivo de 30 mg/min	8 mg/min durante 120 minutos (960 mg)	9

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 7 de julio de 2020.

El esquema de administración recomendado de andexanet alfa depende de la dosis de apixaban o rivaroxaban que el paciente esté tomando en el momento de la reversión de la anticoagulación, así como del tiempo transcurrido desde la última dosis de anticoagulante.

Tras la administración de andexanet alfa, se recomienda la reintroducción de apixaban o rivaroxaban siempre que el paciente se encuentre estable clínicamente y se haya conseguido una hemostasia adecuada, para reducir así los riesgos trombóticos derivados de la enfermedad de base.

Andexanet alfa ha recibido una autorización condicional, basada en su potencial para responder a una necesidad médica no cubierta, a la espera de más datos confirmatorios que reafirmen su seguridad y eficacia (4).

Tabla 2. Resumen de la dosificación para la reversión de apixaban.

Inhibidor del factor Xa	Última dosis	Tiempo desde la última dosis antes del inicio del tratamiento con Ondexxya®	
		< 8 horas o desconocido	≥ 8 horas
Apixaban	≤ 5 mg	dosis baja	dosis baja
	> 5 mg/ desconocida	dosis alta	

Tabla 3. Resumen de la dosificación para la reversión de rivaroxaban.

Inhibidor del factor Xa	Última dosis	Tiempo desde la última dosis antes del inicio del tratamiento con Ondexxya®	
		< 8 horas o desconocido	≥ 8 horas
Rivaroxaban	≤ 10 mg	dosis baja	dosis baja
	> 10 mg/ desconocida	dosis alta	

Farmacología

Andexanet alfa es una forma recombinante de la proteína humana factor Xa, que se ha modificado para inhibir la actividad enzimática de dicho factor Xa. Las modificaciones introducidas han eliminado su actividad pro-coagulante pero conserva su capacidad para unirse con alta afinidad a inhibidores directos del factor Xa (apixaban, edoxabán y rivaroxaban) y de la antitrombina III (enoxaparina).

Andexanet alfa es un agente específico de reversión para los inhibidores directos del factor Xa. El principal mecanismo de acción es la unión, el secuestro y anulación del efecto anticoagulante del inhibidor del factor Xa, aunque hay una pequeña contribución desde la inhibición del inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT); sin embargo, esta interacción no se ha caracterizado por completo (4,7).

Eficacia (4,7-10)

El programa de desarrollo clínico de andexanet consistió en cuatro ensayos fase I y II (11-501, 12-502, 14-506, 16-512) a través de los cuales se dilucidó la farmacodinámica, farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de andexanet, siendo el estudio 12-502 el

que permitió sentar la base para establecer un modelo PK/PD preliminar. El estudio 12-502 se llevó a cabo en cuatro módulos separados para cada tipo de inhibidor del factor Xa: apixaban (Módulo 1), rivaroxaban (Módulo 2), enoxaparina (Modulo 3) y edoxaban (Modulo 4). A través de este modelo PK/PD se realizó la búsqueda de dosis en voluntarios sanos, a quienes se les administró previamente inhibidores del factor Xa, para establecer las dosis necesarias para la reversión de su actividad anticoagulante.

Posteriormente, se llevaron a cabo dos estudios principales fase III, dosis-respuesta en voluntarios sanos, 14-503 (ANNEXA-A) y 14-504 (ANNEXA-R), para confirmar la eficacia de los esquemas de administración de dosis altas y bajas en la reducción de la actividad del factor anti-Xa y la restauración de trombina y, finalmente, un estudio fase IIIb/IV (ANNEXA-4), actualmente en marcha, en el que participan pacientes con un episodio de hemorragia grave aguda, que requieren una reversión urgente de la acción anticoagulante de los inhibidores del factor Xa.

Para la evaluación de la eficacia de andexanet se ha considerado, por una parte, el efecto neutralizante y, por otra, la eficacia hemostática.

Efecto neutralizante

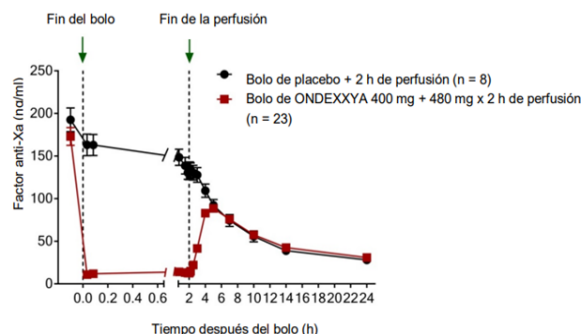
Este efecto se ha evaluado a través de la actividad del factor anti-Xa (variable principal) y de otros parámetros de laboratorio como son la concentración del ACOD (apixaban o rivaroxaban) y el cambio en la generación de trombina (ETP).

El efecto neutralizante para la reversión de la actividad del factor anti Xa y la restauración de trombina, se evaluó principalmente en los dos estudios fase III, el 14-503 (apixaban) y el 14-504 (rivaroxaban) realizados en voluntarios sanos entre 50 y 75 años, y con un diseño similar: aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de 6 semanas de duración. En ambos estudios se probaron dos esquemas de dosificación de andexanet alfa (parte 1: bolo IV o parte 2: bolo IV seguido de perfusión). El esquema de dosificación de la parte 2 es el que ha sido autorizado.

En el estudio 14-503 (apixaban), 32 sujetos fueron aleatorizados, 24 al grupo de tratamiento y 8 al grupo placebo. La dosis de andexanet alfa administrada en la parte 2 fue un bolo IV de 400 mg, seguido por una perfusión IV de 4 mg minuto durante 120 minutos (480 mg).

El cambio porcentual medio en la actividad del factor anti-Xa desde el inicio hasta el nadir posterior a la perfusión (valor más bajo para la actividad del factor anti-Xa a los 2 o 5 minutos tras la perfusión) fue de -92,34% para el grupo tratado con andexanet y de -32,70% para el grupo de placebo (p<0,0001).

Figura 1: Cambio en la actividad del factor anti-Xa (ng/mL) en pacientes sanos anticoagulados con apixaban



Como variables secundarias se estudiaron: la reducción $\geq 80\%$ en la actividad del factor anti-Xa y el cambio en la concentración de apixaban libre, y la restauración de la generación de trombina. Actualmente, se desconoce qué grado de reversión de la actividad del factor anti-Xa tiene impacto en el sangrado. El establecimiento del 80% como umbral específico para la reducción de la actividad del factor anti-Xa, se eligió en base a los resultados del estudio fase II (12-502).

La reducción $\geq 80\%$ en la actividad del factor anti-Xa, desde el inicio, se cumplió en el 100% de los pacientes en el grupo tratado con andexanet y, en ningún sujeto en el grupo placebo ($p < 0,0001$).

Tabla 4. Resultados variables secundarias estudio 14-503

	Parte 2 (n=31)		
	Andexanet n=23	Placebo n=8	valor- p
Cambio porcentual en actividad del factor anti-Xa desde situación basal hasta nadir^a después del bolo, media (\pm DS), %	-93,49 (1,52)	-16,73 (4,10)	<0,001
Reducción $\geq 80\%$ en actividad del factor anti-Xa desde situación basal hasta el nadir^b, n (%)	23 (100)	0	<0,001
Cambio en fracción libre de apixaban en el nadir^b, media (\pmDS), ng/mL	-6,48 (2,78)	-2,96 (1,15)	0,0002
Cambio en la generación de trombina (ETP) desde situación basal hasta su pico, media (\pmDS), nmol/min	1.193,06 (263,34)	189,40 (184,78)	<0,001
Generación de trombina en su pico^c por encima del límite inferior de su rango normal, n (%)	23 (100)	2 (25)	<0,001

ETP= trombina endógena potencial; DS= desviación estándar

^a El punto nadir, es el valor menor de actividad del factor anti-Xa, a +2 o +5 minutos después de la finalización del bolo.

^b El punto nadir es el valor menor de actividad del factor anti-Xa entre los 110 minutos (10 minutos antes de la finalización de la infusión) y los 5 minutos después de la finalización de la infusión (incluida).

^c El pico es el valor mayor de ETP a los 110 minutos (10 minutos antes de la finalización de la infusión), a los 2 minutos antes de la finalización de la infusión, o a los 5 minutos después de la finalización de la infusión en cada paciente.

Tras la administración de andexanet (bolo más infusión), la reducción en la actividad del factor anti-Xa fue mayor que en el brazo de placebo. En el brazo de placebo, la actividad del factor anti-Xa disminuyó con el tiempo debido al aclaramiento intrínseco del anticoagulante. En los participantes tratados con andexanet, a partir del momento en el que se alcanzó el nadir se observó un aumento de la actividad del factor anti-Xa hasta igualar la actividad del factor anti-Xa de los brazos tratados con placebo entre las 5-6 horas tras la administración del bolo (Figura 1).

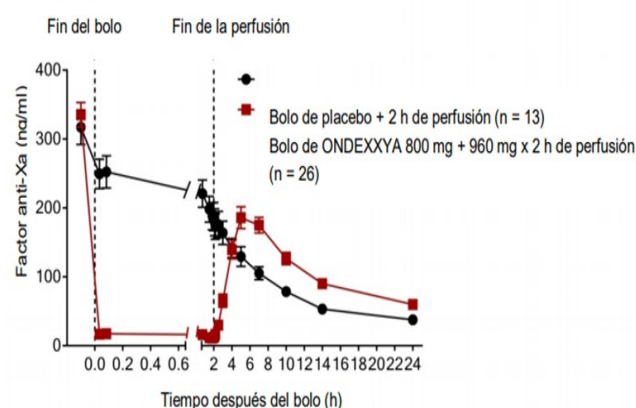
Las concentraciones plasmáticas medias totales de apixaban alcanzaron su pico máximo a los 45 minutos después del inicio de la perfusión disminuyendo posteriormente lentamente hasta alcanzar niveles cercanos al placebo. Las concentraciones libres de apixaban siguieron la tendencia inversa, fueron $< 3,5$ ng/ml tras el bolo y se mantuvieron durante la perfusión continua, observándose un

aumento posteriormente. Este nivel tiene un efecto anticoagulante mínimo o nulo.

En el estudio 14-504 (rivaroxaban), 39 sujetos fueron aleatorizados, 26 al grupo de tratamiento y 13 al grupo placebo. La dosis de andexanet alfa administrada fue de 800 mg seguido de una perfusión continua de 8 mg por minuto durante 120 minutos (960 mg).

El cambio porcentual medio en la actividad del factor anti-Xa desde el inicio hasta el nadir fue de -96,72% para el grupo de andexanet y de -44,75% para el grupo de placebo ($p < 0,0001$).

Figura 2: Cambio en la actividad del factor anti-Xa (ng/mL) en pacientes sanos anticoagulados con rivaroxaban.



Las variables secundarias estudiadas fueron las mismas que las del estudio 14-503. La reducción $\geq 80\%$ en la actividad del factor anti-Xa desde el inicio, también se cumplió en el 100% de los sujetos en el grupo andexanet y en ninguno de los sujetos en el grupo placebo ($p < 0,0001$).

Tabla 5. Variables secundarias estudio 14-504

	Parte 2 (n=39)		
	Andexanet n=26	Placebo n=13	valor- p
Cambio porcentual en actividad del factor anti-Xa desde situación basal hasta nadir^a, media (\pm DS)	-96,72 (1,83)	-44,75 (11,74)	<0,0001
Reducción $\geq 80\%$ en actividad del factor anti-Xa desde situación basal hasta el nadir^a, n (%)	26 (100)	0	<0,0001
Cambio en fracción libre de rivaroxaban desde situación basal hasta nadir, media (\pmDS), ng/mL	-30,29 (8,14)	-12,06 (5,25)	<0,0001
Cambio en la generación de trombina (ETP) desde situación basal hasta su pico^b, media (\pmDS), nmol/min	1.510,36 (344,76)	264,42 (140,67)	<0,0001
Generación de trombina (ETP) en su pico^b por encima del límite inferior de su rango normal, n (%)	26 (100)	0	<0,0001

ETP= trombina endógena potencial; DS= desviación estándar

^a El punto nadir es el valor menor de actividad del factor anti-Xa a los 110 minutos (10 minutos antes de la finalización de la infusión continua), 2 minutos antes de la finalización de la infusión o 5 minutos después de la finalización de la infusión.

^b El pico es el valor mayor de ETP a los 110 minutos (10 minutos antes de la finalización de la infusión), a los 2 minutos antes de la finalización de la infusión, o a los 5 minutos después de la finalización de la infusión en cada paciente.

En los participantes tratados con andexanet, a partir del momento en el que se alcanzó el nadir se observó un aumento de la actividad del factor anti-Xa hasta igualar la actividad del factor anti-Xa de los brazos tratados con placebo a las 4 horas tras la administración del bolo (Figura 2).

Las concentraciones plasmáticas medias totales de rivaroxaban alcanzaron su pico máximo a los 5 minutos disminuyendo después lentamente hasta casi los niveles de placebo. Las concentraciones medias de rivaroxaban libre siguieron la tendencia inversa, sufriendo una reducción coincidiendo con el inicio de la administración de andexanet para después ir aumentando hasta igualarse con las concentraciones libres de rivaroxaban de los brazos tratados con placebo tras aproximadamente bolo 4 horas después de la perfusión. Las concentraciones medias de rivaroxaban libre fueron de 4 ng/mL tras el bolo y se mantuvieron durante la perfusión continua, observándose un aumento posteriormente. Este nivel tiene un efecto anticoagulante mínimo o nulo.

En ambos estudios (14-503 y 14-504) se observó, además, un aumento significativo en la generación de trombina en sujetos que recibieron andexanet, en comparación con sujetos que recibieron placebo ($p < 0,0001$). La reducción de la actividad del factor anti-Xa se correlaciona con la restauración de la generación de trombina. Se estimó que los umbrales de actividad del factor anti-Xa para la normalización de la generación de trombina eran de 44,2 ng/mL (dentro de una desviación estándar del ETP normal) a partir de los datos acumulados de ambos estudios. La restauración de la generación de trombina hasta rangos normales se alcanzó en un intervalo de dos minutos y se mantuvo durante 20 horas en sujetos que habían recibido apixaban. En los sujetos tratados con rivaroxaban con dosis altas de andexanet este incremento fue superior a las dos desviaciones estándar. En estos estudios no se evaluaron los sujetos tratados con apixaban que recibieron una dosis alta de andexanet, ni de los sujetos tratados con rivaroxaban que recibieron una dosis baja de andexanet.

Eficacia hemostática (4,7,10)

El estudio principal de eficacia, 14-505 (ANEXA-4), actualmente en curso, introduce la eficacia hemostática como variable co-primaria, esperándose que sea completado para finales del 2021. Se trata de un estudio de cohorte con un único brazo de tratamiento, fase IIIb/IV, multicéntrico y abierto, en pacientes que presentan una hemorragia grave aguda y que han sido tratados con apixaban, rivaroxaban, edoxabán o enoxaparina en las 18 horas anteriores al evento hemorrágico. Se excluyeron los pacientes con cirugía en las 12 horas posteriores a la administración de andexanet, con hemorragia intracraneal con una puntuación inferior a 7 en la escala Glasgow, aquellos con un volumen de hematoma superior a 60 mL, y pacientes con una supervivencia esperable menor de un mes, entre otros.

El régimen de dosificación se seleccionó según el anticoagulante administrado y el tiempo desde la última dosis:

- bolo IV de 400 mg seguido de 480 mg de perfusión (4 mg / min durante 120 minutos) para todos los pacientes que recibieron apixaban o rivaroxaban > 7 horas antes.

- bolo IV de 800 mg seguido de una perfusión de 960 mg (8 mg / min durante 120 minutos) para todos los pacientes que recibieron enoxaparina, edoxabán o una dosis de rivaroxaban dentro de ≤ 7 horas.
- el límite de 7 horas desde la última dosis del inhibidor del fXa se cambió a 8 horas después de la enmienda 4 del protocolo a la luz de los datos de modelización de PK/PD).

En el estudio se consideran dos variables de eficacia co-primarias:

- Cambio medio porcentual en la actividad del factor anti-Xa desde el inicio hasta el nadir entre cinco minutos después de la finalización del bolo hasta el final de la perfusión.
- Eficacia hemostática calificada por un comité independiente ciego. Se clasifica como “excelente” en el caso de hemorragias intracerebrales cuando hay un incremento $\leq 20\%$ en el volumen del hematoma respecto al valor basal a la hora y a las 12 horas tras la administración de andexanet, mientras que se clasifica como “buena” un incremento $> 20\%$ y $\leq 35\%$ a las 12 horas respecto al valor basal.

En el caso del sangrado gastrointestinal, la eficacia hemostática se clasifica como “excelente” cuando hay una reducción $\leq 10\%$ tanto en la hemoglobina corregida como en el hematocrito a las 12 horas en comparación con los valores basales, y como “bueno” ante una reducción $> 10\%$ y $\leq 20\%$.

Además, este estudio plantea como variable secundaria analizar la correlación entre el efecto de andexanet sobre la actividad del factor anti-Xa y los resultados hemostáticos.

Los datos disponibles en el momento de la autorización procedían de un análisis intermedio (67 pacientes) (9). Actualmente se conocen datos correspondientes a 352 pacientes (10). Aproximadamente la mitad de ellos eran varones con una media de edad de 77,4 años. La mayoría de los pacientes habían recibido antes apixaban (55,1%) o rivaroxaban (36,4%). Únicamente 20 pacientes habían sido tratados con enoxaparina y 10 con edoxabán. En general, la mayoría de los pacientes sufrieron HIC (65,3%) o hemorragia gastrointestinal (GI) (26,7%). Los 28 pacientes restantes sufrieron hemorragias en otras localizaciones. El 84,4% de los pacientes recibieron el tratamiento a dosis bajas de andexanet, mientras que el 15,6% recibieron el tratamiento a dosis alta (7).

De los 352 pacientes incluidos, se evaluó la eficacia en 254, de los cuales, 249 (70,7%) fueron considerados evaluables para eficacia hemostática (131 de apixaban, 99 de rivaroxaban, 15 de enoxaparina y 4 de edoxabán). Los criterios definidos para ser evaluable fueron: la presencia de hemorragia como criterio de entrada, un valor de referencia de la actividad del factor anti-Xa de ≥ 75 ng/mL. En estos pacientes, la actividad media inicial del factor anti-Xa era de 149,7 ng/mL en los pacientes tratados con apixaban y de 211,8 ng/mL en los tratados con rivaroxaban. La seguridad se analizó en todos los pacientes que recibieron andexanet.

El cambio medio desde el inicio hasta el nadir en la actividad del factor anti-Xa fue del -93,4 % para apixaban y del -92,5% para rivaroxaban (7). Este cambio fue comparable entre subgrupos, entre los pacientes tratados con apixaban y rivaroxaban (~90%), entre los diferentes tipos de sangrado (HIC, GI y otros).

En general, el curso temporal de la actividad del factor anti-Xa después de la administración de andexanet fue consistente con los resultados obtenidos en los estudios de fases II y III. En comparación con la situación basal, hubo una disminución rápida y sustancial en la actividad del factor anti-Xa correspondiendo con el bolo andexanet, manteniéndose esta hasta el final de la perfusión continua. Después de la administración, la actividad del factor anti-

Xa aumentó gradualmente a las 4, 8 y 12 horas, de acuerdo con los estudios anteriores y la duración conocida del efecto de andexanet.

Tabla 6. Resultados actividad del factor anti-Xa estudio ANNEXA-4

Variable	Estadístico	Apixaban (ng/mL)	Rivaroxaban (ng/mL)	Edoxabán (ng/mL)	Enoxaparina (IU/mL)
Nivel basal	Pacientes (N)	134	100	4	16
	Media (SD)	179,7 (125,12)	236,7 (138,11)	145,9 (55,40)	0,57 (0,23)
	Mediana	149,7	211,8	138,8	0,48
	Mediana 95%CI	134,1, 165,2	174,2, 244,9	89,7, 216,5	0,43, 0,61
Punto nadir	Pacientes (N)	133	99	4	16
	Media (SD)	18,1 (36,98)	40,1 (69,00)	78,3 (21,35)	0,15 (0,06)
	Mediana	9,7	11,3	73,9	0,13
	Mediana 95%CI	8,3, 11,3	9,4, 16,0	57,5, 107,9	0,10, 0,17
Cambio desde nivel basal	Pacientes (N)	134	100	4	16
	Media (SD)	-159,8 (106,13)	-192,2 (117,69)	-67,6 (63,40)	-0,42 (0,22)
	Mediana	-139,4	-167,4	-49,5	-0,38
	Mediana 95%CI	-151,2, -122,5	-195,2, -142,0	-159,0, -12,6	-0,47, -0,29
Porcentaje	Pacientes (N)	134	100	4	16
	Media (SD)	-90,8 (10,57)	-83,8 (22,56)	-40,0 (24,79)	-71,64 (14,72)
	Mediana	-93,4	-92,5	-36,2	-75,41
	Mediana 95%CI	-94,3, -92,4	-94,2, -90,3	-73,4, -14,0	-79,17, -66,67

IC: intervalo confianza; DS: desviación estándar

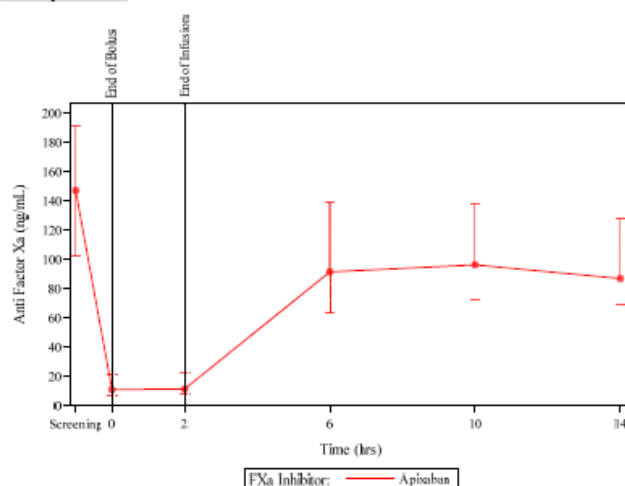
Tabla 7. Resultados de eficacia hemostática a las 12 horas tras administración de andexanet alfa por subgrupos.

Grupo	Subgrupo	Eficacia hemostática			
		Pacientes (N)	Excelente n (%)	Buena n (%)	Baja n (%)
General		249	171 (68,7)	33 (13,3)	45 (18,1)
Inhibidor FXa	Apixaban	131	93 (71,0)	16 (12,2)	22 (16,8)
	Rivaroxaban	99	63 (63,0)	16 (16,2)	20 (20,2)
	Edoxaban	4	3 (75,0)	0	1 (25,0)
	Enoxaparina	15	12 (80,0)	1 (6,7)	2 (13,3)
Tipo de sangrado	GI	60	39 (65,0)	12 (20,0)	9 (15,5)
	ICH	168	117 (69,6)	18 (10,7)	33 (19,6)
	Otros	21	15 (71,4)	3 (14)	3 (14,3)
Dosis Andexanet	Baja (400 mg bolus + 480 mg i.v)	208	143 (68,8)	29 (13,9)	36 (17,3)
	Alta (800 mg bolus + 960 mg i.v)	41	28 (68,3)	4 (9,8)	9 (22,0)

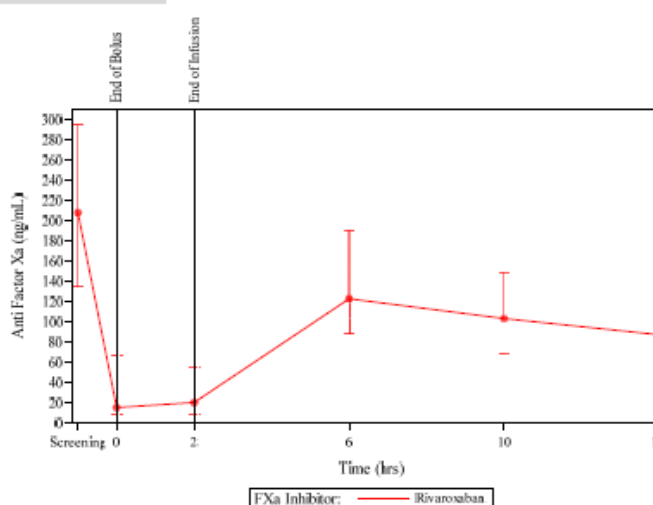
i.v)

Figura 3. Curso temporal de la actividad del factor anti-Xa en pacientes que toman apixaban o rivaroxaban (población de eficacia)

A. Apixaban



B. Rivaroxaban



De los 249 pacientes evaluables para la eficacia hemostática, el comité independiente determinó que 204 (82%) presentaban buena o excelente eficacia hemostática: 171 excelente (68,7%) y 33 buena (13,3%). El porcentaje de pacientes con hemostasia excelente o buena fue del 85% para hemorragia GI y del 80% para hemorragia intracraneal, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas localizaciones (10).

En este análisis, al igual que en los previos, no se ha encontrado correlación significativa entre el cambio en la actividad del factor anti-Xa y la calificación de la eficacia hemostática en la población general. No está, por tanto, recomendado durante la práctica clínica, la determinación de la actividad del factor anti-Xa como parámetro predictivo de la respuesta clínica (10).

Seguridad (4, 7, 10)

La seguridad de andexanet ha sido estudiada en 321 voluntarios sanos y en 351 pacientes, incluidos en el ensayo IIIb/IV (ANNEXA-4). Las variables primarias de seguridad evaluadas fueron la muerte, eventos tromboticos y el desarrollo de anticuerpos contra andexanet o el factor X o Xa nativo a los 30 días tras la administración de andexanet.

En los estudios realizados en voluntarios sanos no ocurrieron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en este grupo fueron, reacciones asociadas a la perfusión de intensidad leve a moderada, como rubefacción, sensación de calor, tos, disgeusia y disnea. Aunque no se observaron episodios tromboembólicos en este grupo, se han observado aumentos relacionados con la dosis en los marcadores de la coagulación, fragmento 1 y 2 de protombina (F1+2), que mide indirectamente el grado de formación de trombina, complejo TAT que indica la inhibición de la trombina por parte de la AT-III, y dímeros D, indicativos de la fibrinólisis, después de la administración de andexanet. Estas elevaciones se mantuvieron entre varias horas y varios días posteriores a la administración. Estos marcadores no se han medido en pacientes reclutados en el estudio ANNEXA-4, aunque se han observado episodios tromboembólicos

Por otra parte, de los 351 pacientes incluidos en el estudio ANNEXA-4 que completaron el seguimiento, 1 sufrió una reacción adversa grave a la administración y 54 (15,4%) de ellos fallecieron. Los índices de mortalidad a los 30 días fueron del 16,2% en pacientes con HIC, del 12,8 % en pacientes con hemorragia GI y del 17,9% con otros tipos de sangrado. 27 de las muertes (el 50% de ellas) se atribuyeron a causas cardiovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico (6), accidente cerebrovascular isquémico (5), muerte cardíaca repentina (5), insuficiencia cardíaca mecánica/fallo de bomba (4), infarto de miocardio (2), sangrado u otro accidente hemorrágico (1) y otras causas cardiovasculares (4). Las causas no cardiovasculares por su parte, incluyeron: insuficiencia respiratoria (5), infección/sepsis (5), accidente/traumatismo (2), cáncer (1) y otras causas no vasculares (14). Cinco de estas muertes fueron consecuencia de reacciones adversas fatales que fueron calificadas por el investigador como posiblemente relacionadas con andexanet. La muerte fue precedida por ictus isquémico en 4 pacientes, infarto de miocardio en 3, y embolia pulmonar en 1 paciente. La mayoría de las muertes (85,2%) ocurrieron pasadas las 72 horas tras la administración del andexanet. La relación entre andexanet alfa y un posible aumento o descenso de la mortalidad es difícil de establecer sin un estudio controlado.

En un análisis post-hoc de subgrupos, hubo tasas de mortalidad significativamente más altas en pacientes de edad avanzada > 75 años (20,1% vs 7,5%), así como en pacientes reclutados en la Unión Europea (22,1% vs 10,9% en pacientes reclutados en América del Norte). La mayor mortalidad en pacientes > 75 años es un hecho esperable, mientras que, las diferencias entre diferentes regiones geográficas parecen ser debidas en parte a la presencia de diferencias en las características basales respecto de las dos poblaciones. En comparación con los pacientes reclutados en América del Norte, los pacientes de la UE eran significativamente más mayores (79,0 años frente a 76,3 años), tenían HIC como evento inicial con mayor frecuencia (72,9% frente a 59,0%) y un mayor número de HIC eran intraparenquimatosos (54,9% frente a 34,4%).

Respecto de los efectos tromboticos, 36 pacientes (10,3%) experimentaron un total de 42 episodios tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular (35,7%), trombosis venosa profunda (33,1%), infarto agudo de miocardio (19,0 %), embolia pulmonar (11,9 %) y accidente isquémico transitorio (2,4%). La mediana del tiempo hasta el episodio fue de nueve días. El 33,3 % de los pacientes (12/36) experimentaron los episodios tromboembólicos durante los primeros tres días. Diez de los 36 (27,8 %) pacientes

reiniciaron el tratamiento antitrombótico en el momento del episodio, y los 36 pacientes habían recibido un tratamiento anticoagulante por antecedentes de TEV y/o fibrilación auricular en el momento de la administración de andexanet. De los 209 pacientes que habían vuelto a recibir anticoagulante el 4,8% (10) de ellos sufrieron un episodio tromboembólico. Después de reiniciar la anticoagulación oral, ningún paciente tuvo un evento trombotico durante el tiempo de seguimiento. En general, la frecuencia de los episodios tromboembólicos fue comparable entre los pacientes con una edad > 75 años y ≤ 75 años.

Con respecto a la inmunogenicidad, no se ha detectado un incremento del riesgo; sin embargo, los datos disponibles son limitados, siendo necesaria también una evaluación más extensa. En el 10% de los voluntarios sanos y en el 8,5% de los pacientes (estudio ANNEXA-4 hasta la fecha), se detectaron anticuerpos no neutralizantes contra andexanet, siendo estos de bajo valor cuantitativo y sin observarse consecuencias clínicas relevantes. Hasta el momento no se han observado anticuerpos contra los factores X o Xa.

Dos pacientes interrumpieron el tratamiento por razones clínicas (paro cardiaco, y reacción adversa grave a la perfusión).

Finalmente, otras reacciones adversas frecuentes fueron: infección del tracto urinario (8%), neumonía (6%) e hipotensión (4,3%), y, relacionadas con la administración de andexanet; pirexia (1,4%), dolor de cabeza (9,9%) y náusea (0,9%).

DISCUSIÓN

La autorización condicional de andexanet alfa se basó en datos de PK/PD en voluntarios sanos previamente anticoagulados y en resultados clínicos obtenidos en un análisis intermedio realizado en la cohorte primaria de pacientes con hemorragia grave del estudio ANNEXA-4. Se trata de un estudio de cohorte con un único brazo de tratamiento, fase IIIb/IV (7-10). Los resultados en la cohorte primaria de dicho estudio están publicados e incluidos en la sección 5.1 de la ficha técnica (7,10). Más de un 90% de los sujetos incluidos en este último estudio estaban siendo tratados con rivaroxaban y apixaban, siendo muy pocos los pacientes que estaban anticoagulados con enoxaparina y edoxaban, por lo que no es posible extraer conclusiones en estos últimos. Después de completar el reclutamiento en la cohorte primaria, está en curso una extensión del estudio para continuar el reclutamiento de pacientes en Alemania y Japón, con el objetivo de aplicar la experiencia de uso en pacientes con edoxaban y también en pacientes japoneses.

El dictamen positivo del CHMP para andexanet alfa y la autorización por la Comisión Europea están condicionados a la presentación de datos adicionales, entre ellos, los siguientes: a) estudios y análisis adicionales para confirmar la posología en la neutralización de rivaroxaban y apixaban, y establecer la posología para neutralizar el edoxabán; b) establecer la correlación entre el biomarcador (actividad del factor anti-Xa) y la eficacia hemostática; c) estudio adicional para comparar la eficacia de andexanet frente a los tratamientos estándar; y d) clarificar el riesgo de eventos tromboembólicos en estudios adicionales y vigilancia post-comercialización. La posología o recomendación de dosis se ha basado en una modelación PK/PD para cada anticoagulante por separado. Sin embargo, estos modelos no han sido validados y se requiere la incorporación de nuevos datos farmacocinéticos adicionales procedentes de voluntarios sanos, así como de los resultados finales de los pacientes incluidos en ANNEXA-4 (14-505), para que se pueda establecer una posología adecuada, confirmar la eficacia y seguridad y esclarecer el posible diferente efecto entre los distintos anticoagulantes.

El elevado número de viales de andexanet necesarios para administrar la cantidad de principio activo recomendada en

posología autorizada actualmente (5 viales en el caso de dosis baja y 9 viales en el caso de dosis alta) y la necesidad de reconstitución del fármaco suministrado en polvo (4), suponen obstáculos para una rápida administración del producto, necesaria en situaciones de urgencia, como es el caso de hemorragia grave. Otros agentes hemostáticos como los PCC o rFVIIa también requieren reconstitución previa a la administración, pero no un número tan elevado de viales como en el caso del andexanet alfa.

La administración de andexanet en bolo seguido de una perfusión continua se tradujo en una disminución sostenida de la actividad del factor anti-Xa. La reducción máxima de la actividad del factor anti-Xa se consiguió a los dos minutos de completar la administración del bolo. Los datos clínicos preliminares de pacientes muestran una eficacia hemostática del 80% a las 12 horas después del tratamiento para revertir el efecto de apixaban y rivaroxaban. En el estudio ANNEXA-4 la actividad del factor anti-Xa no fue un factor predictivo de la eficacia hemostática en la población global, aunque sí fue un predictor modesto en pacientes con HIC (9). Esto puede ser debido a que existen factores clínicos adicionales a la neutralización de actividad anti-Xa que influyen en la resolución del sangrado (ej.: localización de la hemorragia, daño orgánico subyacente, tratamiento concomitante con otros fármacos que han sido también desencadenantes del sangrado, etc.), y que no son modificados por la administración de andexanet alfa (11).

La limitación probablemente más importante del desarrollo clínico de andexanet es que no se ha incluido en los ensayos ninguna comparación con un grupo control. Es por ello que el efecto clínico de andexanet sobre la reducción de la morbilidad o mortalidad es incierto. En la práctica habitual, en las situaciones de sangrado no controlado con amenaza vital, se utilizan factores hemostáticos procoagulantes, tales como el concentrado de complejo de protrombina (PCC), complejo protrombínico activado (aPPC) o factor VII recombinante). Sin embargo, el uso de estos factores no ha sido estudiado en ensayos clínicos controlados y todos ellos tienen riesgo protrombótico (11). Las guías de práctica clínica (12) consideran la administración de estos factores procoagulantes, únicamente, en pacientes anticoagulados con inhibidores del factor Xa, con hemorragia potencialmente mortal y que requieren un soporte hemostático inmediato, en los casos en los que no se pueda administrar un agente de reversión específico. Además, indican que, en caso necesario, se prefiere el uso de PCC o aPCC frente al factor recombinante activado VIIa, dada la ausencia de datos de eficacia de este último y su pronunciado mayor efecto procoagulante asociado. Para subsanar la falta de datos comparativos con la práctica habitual, se ha impuesto como obligación, la realización del estudio 18-513 (NCT03661528): un estudio fase IV global, controlado y aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de andexanet versus el estándar de tratamiento en pacientes con hemorragia intracranial, tratados previamente con apixaban, rivaroxaban o edoxaban. Se esperan sus resultados para finales del 2023. Esta comparación se hace aún más necesaria debido a que no se ha establecido una correlación entre las variables primarias de eficacia clínica, actividad del factor anti-Xa y eficacia hemostática de andexanet, como tampoco se ha elucidado el vínculo entre sujetos sanos anticoagulados y pacientes con sangrado activo respecto a los resultados de la generación de trombina (la generación de trombina podría aumentar en pacientes hemorrágicos, independientemente del efecto de andexanet).

Además de las limitaciones anteriores, los criterios de exclusión del estudio pivotal ANNEXA-4 han hecho que no se disponga de datos de eficacia de andexanet en algunas poblaciones como son: los pacientes con una actividad del factor anti-Xa < 75 ng/mL; los pacientes que requieren cirugía de urgencia y los pacientes con hemorragias intracraniales más graves.

En el estudio pivotal ANNEXA-4, un 28% de los pacientes fueron excluidos del análisis de eficacia por presentar niveles de actividad anti-Xa < 75 ng/mL, en los cuales no es esperable que la eficacia sea significativamente superior a la de placebo (10). Para evitar el uso innecesario de este antídoto, y si la situación lo permite (gravedad del paciente y disponibilidad inmediata de una prueba anti-Xa), es importante identificar que existe una actividad anti-Xa significativa (> 75 ng/mL). Asimismo, andexanet se debe utilizar junto con las medidas de soporte necesarias que se consideren médicamente adecuadas (7). Igualmente, andexanet no está indicado para revertir el efecto anticoagulante de los inhibidores directos de FXa antes de una cirugía de urgencia, al no disponerse de datos en este tipo de pacientes.

Otra de las limitaciones del desarrollo clínico es que en el ensayo pivotal fase III ANNEXA-4 en pacientes con hemorragia grave se incluyeron pacientes con hemorragia intracerebral (escala de coma de Glasgow > 7 y volumen del hematoma < 60 mL), pero se excluyeron a los pacientes con hemorragia intracerebral más grave, por considerar el promotor que su desenlace iba a ser malo, independientemente de que se administrara o no el antídoto (7). De hecho, los pacientes incluidos en el ensayo tenían una puntuación media en la escala de Glasgow de 14, es decir, con muy poca alteración del estado de conciencia, y un volumen de hematoma ≤ 10 mL en el 61% de los pacientes. Por ello, no tenemos información sobre la eficacia y seguridad del andexanet en los pacientes con HIC más severa (10). En el estudio 18-513 (NCT03661528), actualmente en marcha en pacientes con hemorragia intracranial, también se ha excluido a dicha población. La exclusión de estos pacientes en los estudios genera dudas sobre la aplicabilidad de los resultados en la práctica clínica, ya que los pacientes con HIC más severa con frecuencia son candidatos a este tipo de tratamiento. La inclusión de los pacientes con HIC más severas en un ensayo comparativo conlleva problemas éticos. La comparación versus placebo no es éticamente aceptable cuando ya existe un antídoto específico autorizado. Si la comparación se realiza con factores procoagulantes, que se sabe tienen un potencial trombótico significativo (ej.: factor VII recombinante; concentrados de complejo protrombínico) (11), la cuestión ética también es relevante por el riesgo trombótico, yendo además en contra de las guías de práctica clínica, que recomiendan el uso de estos agentes procoagulantes solo en caso de hemorragia con riesgo vital siempre y cuando no existan agentes de reversión específicos (12). Por otra parte, no es esperable que la neutralización de la actividad anti-Xa, que fue la variable principal subrogada de eficacia en los estudios con andexanet alfa, vaya a diferir dependiendo de la severidad de la HIC.

Aunque la no necesaria monitorización de rutina de los ACOD, se presente como una ventaja frente a los AVK (ej.: acenocumarol o warfarina), existen situaciones como la hemorragia aguda, en las que la falta de un método estandarizado y fiable para monitorizar el nivel del fármaco, así como su efecto anticoagulante, constituye una limitación en el manejo de estas situaciones. Los ensayos tradicionales de coagulación utilizados (aPTT, PT y TT), carecen de la sensibilidad y especificidad adecuadas para la monitorización de pacientes anticoagulados con ACOD (13).

Respecto a la seguridad, existe la preocupación sobre el aparente riesgo aumentado de trombosis y eventos tromboembólicos. Los pacientes tratados con anticoagulantes tienen una enfermedad subyacente que les predispone a efectos trombóticos. Esto conlleva que, al revertir el efecto anticoagulante, se exponen al riesgo trombótico de su enfermedad adyacente. Sin embargo, no es posible descartar además un efecto protrombótico asociado al uso de andexanet. Un 10,3% de los pacientes (36 de 351) sufrieron un evento tromboembólico en el análisis final del estudio (4). Esta tasa de eventos tromboembólicos del 10,3% es bastante mayor que la tasa

del 4,8% de eventos tromboticos notificados en la cohorte A de pacientes con sangrado grave del estudio REVERSE-AD con idarucizumab en la reversión del efecto anticoagulante del dabigatran (14). La diferencia entre los estudios en la población de pacientes, el tiempo hasta la reanudación de la anticoagulación y la tendencia protrombótica subyacente, o un potencial efecto protrombótico con andexanet podrían explicar estas diferencias

Por otra parte, aunque en voluntarios sanos no se notificaron eventos tromboembólicos, sí se observaron aumentos relacionados con la dosis en los marcadores de la coagulación F1+2, TAT y el dímero D tras la administración de andexanet. Además, el efecto de andexanet bloqueando al inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT), apunta a un posible efecto pro-coagulante de andexanet independientemente de la neutralización de los inhibidores del factor Xa. Este riesgo potencial parece asociado a pacientes con dosis altas de andexanet, pacientes tratados con rivaroxaban y a pacientes que estaban recibiendo dosis más bajas de anticoagulante antes del evento hemorrágico. Mientras que los cambios en los biomarcadores de coagulación y en el IVFT en voluntarios sanos se observaron durante las primeras 96 horas después del tratamiento con andexanet, aproximadamente dos tercios de los eventos tromboticos en el estudio ANNEXA-4 ocurrieron después de este periodo de tiempo, sugiriendo que estas anomalías en los biomarcadores de coagulación no contribuyen significativamente a la patogénesis de estos eventos en la mayoría de estos pacientes (4). No obstante, un tercio de los eventos tromboembólicos ocurrieron durante los primeros días tras la administración de andexanet. Es por ello que la información del producto incluye la recomendación de reinstaurar la anticoagulación tan pronto como esté médicamente indicado, una vez el paciente está estable y se haya conseguido una hemostasia adecuada (7).

En los estudios realizados en voluntarios sanos no se registraron fallecimientos, mientras que 54 pacientes (15,4%) del estudio ANNEXA-4 fallecieron, siendo la mitad muertes de causa cardiovascular. La mortalidad fue significativamente más alta en pacientes mayores de 75 años. La mortalidad en el ANNEXA-4 a los 30 días (15,4%) ha sido similar a la observada en la cohorte A del estudio REVERSE-AD que incluyó a pacientes con sangrado no controlado o con amenaza para la vida (13,5%) en el que se utilizó idarucizumab para revertir el efecto anticoagulante de dabigatran (14). En pacientes con hemorragia intracraneal la mortalidad a los 30 días también fue similar (16% con andexanet en el ANNEXA-4 y 16,4% con idarucizumab en el estudio REVERSE-AD) (14). En el ANNEXA-4 se excluyeron los pacientes con expectativa de vida inferior a un mes.

No se ha evaluado la seguridad de andexanet en pacientes que en los siete días previos hayan recibido concentrados de complejo de protrombina, factor VIIa recombinante o sangre completa, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. En estos casos existe mayor riesgo de trombosis por lo que, a no ser que sea absolutamente necesario, se debe evitar el tratamiento con andexanet junto con factores procoagulantes o sangre completa (7).

CONCLUSIÓN

Andexanet alfa ha sido autorizado mediante una autorización condicional para revertir el efecto anticoagulante de apixaban y rivaroxaban en pacientes con una hemorragia potencialmente mortal o descontrolada asociada a los mismos.

Los datos de eficacia y seguridad disponibles en pacientes proceden del análisis intermedio de un único estudio pivotal sin brazo comparador actualmente en curso, ANNEXA-4, junto con los datos de reversión de la actividad del factor anti-Xa en voluntarios sanos. Andexanet produjo un descenso en la actividad del factor anti-Xa en pacientes con hemorragias graves del 92,5% para

rivaroxaban y del 93,4 % para apixaban, consiguiéndose una eficacia hemostática en el 82% de los casos. La reducción de la actividad del factor anti-Xa no fue un factor predictivo de la eficacia hemostática globalmente, pero fue un predictor modesto en pacientes con sangrado intracraneal.

A los 30 días, 54 (15,4%) pacientes fallecieron, mientras que 36 (10,3%) tuvieron algún evento trombotico. La tasa de eventos tromboticos con andexanet en el ANNEXA-4 (10) fue mayor que la notificada en el estudio REVERSE-AD con idarucizumab (14). La diferencia entre los estudios en la población de pacientes, el tiempo hasta la reanudación de la anticoagulación y la tendencia protrombótica subyacente, o un potencial efecto protrombótico con andexanet podrían explicar estas diferencias.

Aunque los datos de actividad neutralizante anti-Xa del andexanet muestran diferencias a su favor frente a placebo, existen incertidumbres relacionadas con la ausencia de comparación con la práctica habitual, la necesidad de corroborar la correlación entre el biomarcador (actividad del factor anti-Xa) y la eficacia hemostática y de facilitar más resultados de desenlace clínico de los pacientes, así como aclarar el aparente riesgo aumentado de eventos tromboembólicos, todo lo cual se estudiará en el ensayo 18-513 (andexanet versus estándar de tratamiento en pacientes con hemorragia intracraneal).

En el estudio ANNEXA-4 se excluyeron del análisis de eficacia a todos los pacientes sin actividad anti-Xa significativa (> 75 ng/mL). Para evitar el uso de andexanet alfa en poblaciones sin datos de eficacia, sería recomendable verificar que existe una actividad anti-Xa significativa (> 75 ng/mL). No obstante, en muchas ocasiones no es posible por cuestiones puramente técnicas relacionadas con la emergencia del sangrado o el estado clínico del paciente. Además, la disponibilidad de la técnica o del técnico responsable es, en muchos centros, limitada o inexistente.

En el estudio ANNEXA-4 también se excluyeron a los pacientes con HIC más grave (escala de coma de Glasgow < 7 y volumen del hematoma > 60 mL). Debido a ello, no se dispone de datos con andexanet en dichos pacientes. Tampoco se dispone de datos en la neutralización de la actividad anticoagulante de los inhibidores directos orales del FXa en pacientes que van a necesitar una cirugía de urgencia u otros procedimientos invasivos urgentes. Tampoco existen datos suficientes para establecer una posología de andexanet en la neutralización del edoxaban, por lo que, hasta el momento actual, no está indicado para neutralizar dicho anticoagulante. Finalmente, no existen datos comparativos de eficacia o seguridad frente a la práctica habitual, que incluye el uso de agentes procoagulantes en los casos más severos.

Andexanet alfa constituye el único fármaco disponible en la actualidad para revertir específicamente el efecto anticoagulante de apixaban y rivaroxaban en caso de hemorragia potencialmente mortal o descontrolada. Las importantes limitaciones de su desarrollo clínico no permiten establecer si la neutralización de la actividad anticoagulante constatada en los ensayos con andexanet se correlacionará con la resolución del sangrado, la mortalidad, o la discapacidad, particularmente en los pacientes con HIC, ni si mejorará el desenlace clínico en comparación con el manejo convencional de este tipo de sangrados, para lo cual existe un ensayo clínico en curso.

En estos pacientes, a la espera de la información del ensayo clínico en curso que permita perfilar el lugar en la terapéutica de andexanet alfa en comparación con el manejo convencional de hemorragias potencialmente mortales o descontroladas, se debe evaluar en cada caso el beneficio clínico esperable de revertir la anticoagulación frente a los posibles riesgos. Asimismo, andexanet debe utilizarse junto con las medidas de soporte generales que se consideren apropiadas (7), no siendo un sustituto de éstas.



CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para el medicamento ONDEXXYA® (andexanet alfa) para pacientes adultos tratados con un inhibidor directo del factor Xa (apixabán o rivaroxabán) cuando es necesario revertir la anticoagulación por una hemorragia potencialmente mortal o descontrolada.

REFERENCIAS

1. Xarelto® FHICa Técnica. Disponible en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
2. Eliquis® FHICa Técnica. Disponible en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
3. Gómez-Outes A, Suarez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernandez AI, Vargas-Castrillon E. Specific antidotes in development for reversal of novel anticoagulants: a review. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2014; 9:2-10.
4. EPAR andexanet alfa. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ondexxya>
5. Moia M, Squizzato A. Reversal agents for oral anticoagulant-associated major or life-threatening bleeding. *Intern Emerg Med.* 2019; 14: 1233-9.
6. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV).
7. Ondexxa® Ficha Técnica. Disponible en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
8. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2413-24.
9. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1131-41.
10. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med.* 2019; 380: 1326-35.
11. Gómez-Outes A, Lecumberri R. Antídotos de los nuevos anticoagulantes orales: realidad y expectativas [Antidotes for the new oral anticoagulants: Reality and expectations]. *Med Clin (Barc).* 2016; 146: 488-490.
12. Milling TJ, Pollack CV. A review of guidelines on anticoagulation reversal across different clinical scenarios – Is there a general consensus?. *Am J Emerg Med.* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.086>.
13. Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, Gums JG. Laboratory and clinical monitoring of direct acting oral anticoagulants: what clinicians need to know. *Pharmacotherapy.* 2017; 37: 236-48.
14. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017; 377: 431-41.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Medicamentos de Sacyl

Sección de Evaluación, Asesoría del Medicamento e Investigación Servicio de Gestión de la Prestación Farmacéutica Subdirección de Farmacia Servicio Navarro de Salud

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Neurología, la Sociedad Española de Neurocirugía, la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias, la Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.