

EDOXABAN

para la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular
Informe de la Comisión de Farmacia-
HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco

Nombre comercial:	Lixiana®
Presentación:	comprimidos 16,30 y 60mg: E/10,28 y 100.
Precio adquisición:	PVL-Dtos+IVA: = 55,80€
Laboratorio:	Daiichi-Sankyo.
Grupo terapéutico:	Inhibidores directos del factor Xa, código ATC : B01AF02

2.- Solicitud

Dr. Amador López Granados. UGC cardiología. Fecha solicitud: Septiembre 2016.

3.- Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

3.1 Resumen de las ventajas aportadas por el solicitante en la GINF:

Edoxaban es un nuevo anticoagulante oral que presenta como ventajas frente al resto de anticoagulantes orales:

- Edoxabán, a diferencia de los otros anticoagulantes orales de acción directa del factor Xa, es el único fármaco que cuenta en su desarrollo clínico con un ensayo clínico de fase II de seguridad, tolerabilidad y búsqueda de dosis, probando diferentes regímenes de administración para la indicación de prevención de Ictus/Embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular (Weitz 2010).
- Edoxabán para la prevención del ictus/embolismo sistémico en pacientes con FANV viene avalado por el ensayo de fase 3 ENGAGE AF-TIMI 48, el ensayo clínico con mayor número de pacientes de los realizados hasta la fecha con un anticoagulante oral de acción directa (más de 21.000) y el de mayor tiempo de seguimiento (mediana de 2,8 años).
- El estudio ENGAGE AF-TIMI 48, a diferencia de otros estudios con ACODs, contemplaba la posibilidad de ajustar la dosis del anticoagulante oral directo no solo al inicio del estudio sino también durante el seguimiento.
- La dosis de edoxabán es de una vez al día para las dos indicaciones (Enfermedad Tromboembólica Venosa y Fibrilación Auricular), en contraste con dabigatrán y apixabán cuya administración es 1 comprimido cada 12 horas, lo que podría suponer una mejora en el cumplimiento y la adherencia al tratamiento. En el escenario del tratamiento y prevención de recurrencias de la enfermedad tromboembólica venosa Edoxabán, a diferencia de Rivaroxabán y Apixabán, no precisa duplicar la dosis en las primeras semanas de tratamiento ni variar su frecuencia de administración, como en el caso de Rivaroxabán que precisa ser tomado 2 veces al día durante 3 semanas.
- Para hemorragias de riesgo vital que no pueden ser controladas con medidas tales como transfusiones o hemostasia, Edoxabán es el único ACOD que incluye en su ficha técnica una dosis concreta de 50 UI/Kg de concentrado de complejo de protrombina (CCP) de 4 factores para revertir sus efectos en 30 minutos después de finalizar la perfusión. Esta dosis y este efecto han sido estudiados previamente en un ensayo clínico. (Ficha técnica edoxabán EMA; Zahir, 2015).

3.2. Resumen del informe

Edoxaban es un nuevo anticoagulante oral que actúa como inhibidor directo y selectivo del factor de coagulación Xa libre y unido al coágulo. En el ensayo pivotal frente a warfarina demostró superioridad en la prevención de ictus/embolia sistémica. Es una alternativa más, como Apixaban, Dabigatran y Rivaroxaban. Los resultados de eficacia y seguridad más relevantes son los comparados con estos fármacos.

Un meta-análisis en red publicado con los cuatro fármacos concluye que los riesgos y los beneficios son similares entre los nuevos anticoagulantes y warfarina, con desventajas en eficacia hacia dabigatran 110mg y edoxaban 30mg. En seguridad, menor número de hemorragias con apixaban y edoxaban, y un mayor número de infartos de miocardio con dabigatran. El coste es similar en los cuatro casos. Las diferencias observadas en los ensayos pueden desvanecerse con pequeños grados de incumplimiento de la medicación. En pacientes no cumplidores el riesgo de falta de eficacia es mayor con los nuevos anticoagulantes debido a su más rápida eliminación.

En general, los metanálisis y las comparaciones indirectas muestran que las diferencias entre sí de los nuevos anticoagulantes son clínicamente poco relevantes. Esto sugiere equivalencia terapéutica en riesgos y beneficios en pacientes con FA, que debe confirmarse mediante estudios a más largo plazo sobre su perfil de seguridad y de efectividad.

Edoxaban no aporta diferencias relevantes sobre los fármacos ya existente, tampoco es más eficiente, y su inclusión no simplificaría la gestión, pues es incorporar otro artículo que no aporta nada nuevo y que además conlleva adquirir dos presentaciones. Adicionalmente, al ser el último comercializado, es del que menos datos de seguridad a largo plazo se conocen, por lo que S^o Farmacia propone a la CFT que no se incluya en la Guía del Hospital, clasificándolo como C-1.

4.- Farmacología

Indicaciones solicitadas

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos.

Posología y forma de administración.

La dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día.

Sin embargo se recomienda 30 mg de edoxabán una vez al día en pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos:

- Insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de la creatinina 15-50 ml/min).
- Peso corporal bajo \leq 60 kg.
- Uso concomitante de los siguientes inhibidores de la glucoproteína P (P-gp): ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol.

Mecanismo de acción.

Edoxabán es un inhibidor altamente selectivo, directo y reversible del factor Xa, la serina proteasa que se encuentra en la última vía común de la cascada de coagulación. Edoxabán inhibe el factor Xa libre y la actividad de la protrombinasa. La inhibición del factor Xa en la cascada de coagulación reduce la producción de trombina, prolonga el tiempo de coagulación y reduce el riesgo de formación de trombos.

Farmacocinética.

Absorción. Edoxabán se absorbe alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 2 horas. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 62 %. Los alimentos aumentan la exposición máxima en diversos grados, pero tienen un efecto mínimo en la exposición total. La solubilidad a un pH de 6,0 o mayor es escasa. La administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones no afectó de forma relevante a la exposición de edoxabán.

Distribución. La disposición es bifásica. El valor medio (SD) del volumen de distribución es de 107 l (19,9). La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* es aproximadamente del 55 %. No hay acumulación clínicamente relevante de edoxabán (cociente de acumulación de 1,14) con la administración una vez al día. Las concentraciones en el estado estacionario se alcanzan en 3 días.

Biotransformación. Edoxabán se metaboliza mediante hidrólisis (mediada por carboxilesterasa 1), conjugación u oxidación por CYP3A4/5 (< 10 %). Edoxabán tiene tres metabolitos activos, el metabolito predominante (M-4), formado por hidrólisis, es activo y alcanza menos del 10 % de la exposición del compuesto original en sujetos sanos. La exposición a los otros metabolitos es inferior al 5 %. Edoxabán es un sustrato del transportador de eflujo glucoproteína P (P-gp), pero no es un sustrato de los transportadores de recaptación como el polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1, los transportadores de aniones orgánicos OAT1 u OAT3 o el transportador de cationes orgánicos OCT2. Su metabolito activo es un sustrato de OATP1B1.

Eliminación. En sujetos sanos el aclaramiento total estimado es de 22 (\pm 3) l/hora; el 50 % se elimina por vía renal (11 l/hora). El aclaramiento renal representa aproximadamente el 35 % de la dosis administrada. El metabolismo y la excreción biliar/intestinal representan el resto del aclaramiento. La $t_{1/2}$ con la administración oral es de 10 a 14 horas.

5.- Evaluación de la eficacia

5.1.-Resumen de resultados frente a warfarina (Ficha Técnica)

El programa clínico de edoxabán en la fibrilación auricular fue diseñado para demostrar la eficacia y la seguridad en dos grupos de dosis de edoxabán en comparación con warfarina en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en sujetos con fibrilación auricular no valvular y con riesgo de moderado a alto de ictus y de acontecimientos embólicos sistémicos.

La variable principal de eficacia fue la combinación de ictus y eventos embólicos sistémicos. Las variables secundarias de eficacia incluyeron: la combinación de ictus, eventos embólicos sistémicos y mortalidad cardiovascular; eventos adversos cardiovasculares mayores, que es la combinación de IM no mortal, ictus no mortal, evento embólico sistémico no mortal y muerte por causas cardiovasculares o sangrado; y la combinación de ictus, eventos embólicos sistémicos y mortalidad por todas las causas. La mediana de exposición al medicamento del estudio en los grupos de tratamiento de 60 mg y 30 mg de edoxabán fue de 2,5 años. La mediana de seguimiento del estudio en los grupos de tratamiento de 60 mg y 30 mg de edoxabán fue de 2,8 años. La mediana de exposición en años-sujeto fue de 15.471 y 15.840 en los grupos de tratamiento de 60 mg y 30 mg, respectivamente; y la mediana de seguimiento en años-sujeto fue de 19.191 y 19.216 en los grupos de tratamiento de 60 mg y 30 mg, respectivamente.

El análisis principal de eficacia tenía como objeto demostrar la no inferioridad de edoxabán frente a warfarina con respecto al primer ictus o evento embólico sistémico que ocurriera durante el tratamiento o en los 3 días siguientes a la última dosis tomada en la población por intención de tratar modificada (mITT). La dosis de 60 mg de edoxabán no fue inferior a warfarina en la variable principal de valoración de eficacia de ictus o de evento embólico sistémico (el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 97,5 % del HR estaba por debajo del margen de no inferioridad de 1,38 previamente especificado).

Ictus y eventos embólicos sistémicos en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 (mITT, durante el tratamiento)

Variable principal de valoración	Edoxabán 60 mg (dosis reducida de 30 mg) (N = 7.012)	Warfarina (N = 7.012)	HR (IC del 97,5 %)	p (para la variable ppal, margen de no inf en 1,38)
Primer ictus/EES (n)	182	232	0,79 (0,63- 0,99)	<0,0001
Tasa de acontecimientos (%/año)	1,18	1,50		
Primer ictus isquémico (n)	135	144	0,94 (0,75 -1,19)	
Tasa de acontecimientos (%/año)	0,87	0,93		
Primer ictus hemorrágico (n)	40	76	0,53 (0,36-0,78)	
Tasa de acontecimientos (%/año) ^b	0,26	0,49		
Primer EES (n)	8	13	0,62 (0,26-1,50)	
% / año	0,05	0,08		

Durante el periodo global del estudio en la población ITT (grupo de análisis para demostrar la superioridad), se adjudicaron ictus o eventos embólicos sistémicos en 296 sujetos del grupo de 60 mg de edoxabán (1,57 % al año) y 337 sujetos del grupo de warfarina (1,80 % al año). En comparación con los sujetos tratados con warfarina, el *Hazard Ratio* (HR) en el grupo de 60 mg de edoxabán fue de 0,87 (IC del 99 %: 0,71-1,07, p = 0,08 para la superioridad).

Los resultados de eficacia en los principales subgrupos previamente especificados (con reducción de la dosis en caso necesario), incluidos edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, antecedentes de ictus o de ataque isquémico transitorio, diabetes e inhibidores de la P-gp, fueron en general coherentes con los resultados de eficacia principales en la población global.

El *Hazard Ratio* (60 mg de edoxabán frente a warfarina) para la variable principal de valoración en los centros con un tiempo medio menor de INR en el intervalo diana (INR TTR) para warfarina fue de 0,73-0,80 para los 3 cuartiles más bajos (INR TTR ≤ 57,7 % a ≤ 73,9 %). Fue de 1,07 en los centros con el mejor control del tratamiento con warfarina (4º cuartil con > 73,9 % de los valores de INR en el intervalo terapéutico).

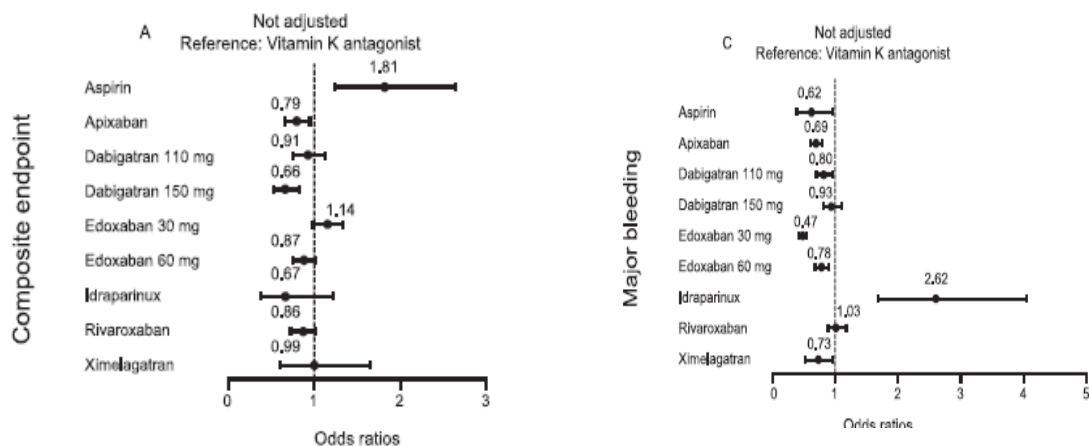
5.2.- Resultados frente al resto de anticoagulantes orales

Para la comparación indirecta, se disponen de un metanálisis y de dos meta-análisis en red para hacer comparaciones indirectas que incluyen los 4 nuevos anticoagulantes orales. Se muestra el de Morimoto et al, con similares resultados a los otros dos.

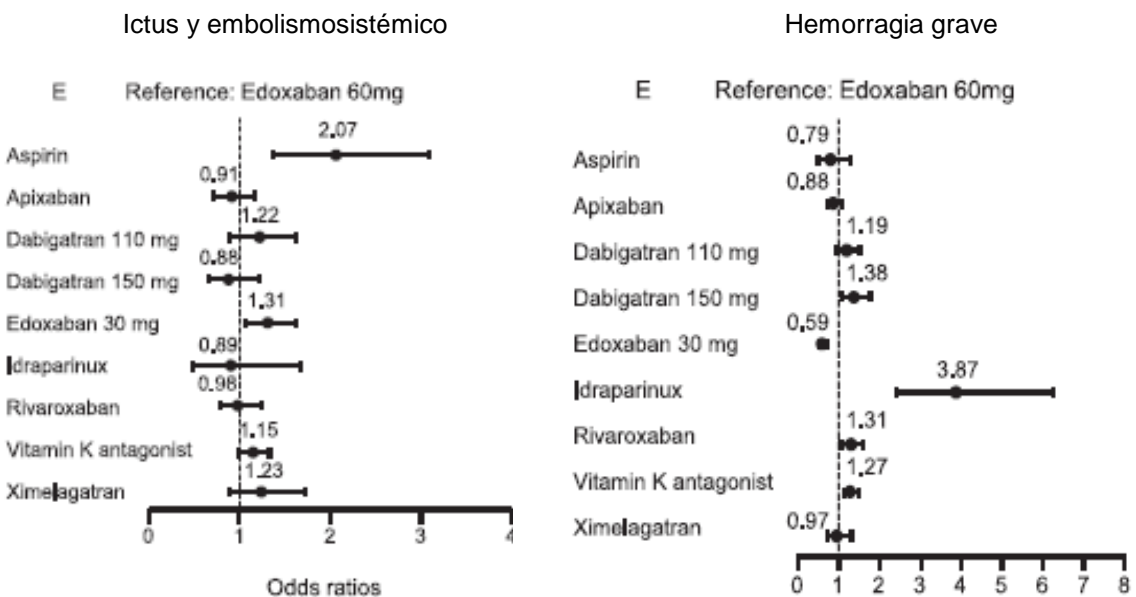
Morimoto T, Crawford B, Wada K, Ueda S. Comparative efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a network meta-analysis with the adjustment for the possible bias from open label studies. J Cardiol 2015; 66: 466-474

El metanálisis en red incluyó los ensayos clínicos pivotaes de los 4 nuevos anticoagulantes orales disponibles, así como ximelagatran, idraparinux y aspirina. Se llevó a cabo un analisis conjunto de los nuevos anticoagulantes agrupados frente a warfarina y otro comparativo entre los nuevos anticoagulantes entre sí. Ambos análisis se replicaron llevando a cabo un posible ajuste por error considerando los resultados que se conocen de estudios metaepidemiológicos. La variable principal de eficacia fue la variable compuesta de ictus y embolismo sistémico.

Resultados frente a warfarina



Resultados utilizando Edoxaban 60mg como comparador



La eficacia entre los nuevos anticoagulantes orales es similar, salvo para las bajas dosis de edoxaban y dabigatran que presentan resultados algo inferiores en variables de eficacia y algo mejores en variables de seguridad. Pequeños matices en algunas variables:

- Warfarina, apixaban, edoxaban 60mg y rivaroxaban fueron superiores a dabigatran 110 y 150mg en reducir el infarto de miocardio.
- En términos de mortalidad por cualquier causa, no hubo diferencias entre ellos.
- En ictus isquémico e ictus de origen desconocido, apixaba y rivaroxaban fueron superiores a dabigatran 110mg. En este aspecto dabigatran 110mg y edoxaban 30mg fueron inferiores a warfarina.

6.- Evaluación de la seguridad

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Debido a su mecanismo de acción farmacológico, el uso de edoxaban puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia posthemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas. En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p. ej., epistaxis, gastrointestinal, genitourinaria) y anemia en los pacientes que recibían edoxabán a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes como, por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante con medicamentos que afecten a la hemostasia. El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o “shock” de causa desconocida. Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental e insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

La variable principal de seguridad fue el **sangrado mayor**.

En comparación con el grupo de warfarina hubo una reducción significativa del riesgo a favor del grupo de tratamiento de 60 mg de edoxabán del sangrado mayor (2,75 % y 3,43 % al año, respectivamente) (HR [IC del 95 %]: 0,80 [0,71-0,91]; p = 0,0009), hemorragia intracraneal (0,39 % y 0,85 % al año, respectivamente) (HR [IC del 95 %]: 0,47 [0,34-0,63]; p <0,0001) y otros tipos de sangrado

La reducción de los sangrados mortales fue también significativa en el grupo de tratamiento de 60 mg de edoxabán en comparación con el grupo de warfarina (0,21 % y 0,38 %) (HR [IC del 95 %]: 0,55[0,36-0,84]; p = 0,0059 para superioridad), principalmente debido a la reducción de los sangrados intracraneales mortales (HR [IC del 95 %]: 0,58 [0,35-0,95]; p = 0,0312).

Acontecimientos hemorrágicos en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48: Análisis de seguridad durante el tratamiento

Variable principal de valoración	Edoxabán 60 mg (dosis reducida de 30 mg) (N = 7.012)	Warfarina (N = 7.012)	HR (IC del 97,5 %)	p (para la variable ppal, margen de no inf en 1,38)
Sangrado mayor (n)	418	524	0,80 (0,71- 0,91)	=0,0009
Tasa de acontecimientos (%/año)	2,75	3,43		
Hemorragia intracraneal (n)	61	132	0,47 (0,34 -0,63)	
Tasa de acontecimientos (%/año)	0,39	0,85		
Sangrado mortal(n)	32	59	0,55 (0,36-0,84)	
Tasa de acontecimientos (%/año)	0,21	0,38		
Sangrado no mayor clínicamente relevante (n)	1214	1396	0,86 (0,80-0,93)	
Tasa de acontecimientos (%/año)	8,67	10,15		
Cualquier sangrado confirmado (n)	1865	2114	0,87 (0,82-0,92)	
Tasa de acontecimientos (%/año)	14,15	1640		

Abreviaturas: HR = Hazard Ratio frente a warfarina, IC = intervalo de confianza,

n = número de sujetos con eventos, N = número de sujetos en la población de seguridad.

a La tasa de eventos (%/año) se calcula como el número de eventos/sujeto-año de exposición.

b La hemorragia intracraneal incluye el ictus hemorrágico primario, la hemorragia subaracnoidea, la hemorragia epidural/subdural y el ictus isquémico con conversión a hemorragia mayor. El número de hemorragias intracraneales incluye todas las hemorragias intracraneales notificadas en los formularios eCRD de sangrados cerebrovasculares y no intracraneales adjudicados y confirmados por los adjudicadores.

c “Cualquier sangrado confirmado” incluye los que el adjudicador definió como clínicamente evidentes.

Nota: Un sujeto puede estar incluido en múltiples subcategorías si presentó un acontecimiento de dichas categorías. En el análisis se incluye el primer acontecimiento de cada categoría.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Anemia	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad	Poco frecuentes
Reacción anafiláctica	Raras
Edema alérgico	Raras
Trastornos del sistema nervioso	
Hemorragia intracraneal	Poco frecuentes
Hemorragia subaracnoidea	Raras
Trastornos oculares	
Hemorragia conjuntival/escleral	Poco frecuentes
Hemorragia intraocular	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	
Hemorragia pericárdica	Raras
Trastornos vasculares	
Otra hemorragia	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Epistaxis	Frecuentes
Hemoptisis	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	
Hemorragia gastrointestinal inferior	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal superior	Frecuentes
Hemorragia bucal/faríngea	Frecuentes
Náuseas	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Raras
Trastornos hepatobiliares	
Aumento de la bilirrubina en sangre	Frecuentes
Aumento de la gammaglutamil-transferasa	Frecuentes
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Poco frecuentes
Aumento de las transaminasas	Poco frecuentes
Aumento de la aspartato-aminotransferasa	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hemorragia cutánea de tejidos blandos	Frecuentes
Exantema	Frecuentes
Prurito	Frecuentes
Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Hemorragia intramuscular (sin síndrome compartimental)	Raras
Hemorragia intraarticular	Raras
Trastornos renales y urinarios	
Hematuria macroscópica/hemorragia uretral	Frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Hemorragia vaginal ¹	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Hemorragia en la zona de punción	Frecuentes
Exploraciones complementarias	
Resultados anómalos en las pruebas de la función hepática	Frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Hemorragia en la zona de cirugía	Poco frecuentes
Hemorragia subdural	Raras
Hemorragia por procedimiento médico	Raras

7.- Coste

El coste diario de edoxaban, apixaban, dabigatran y rivaroxaban es similar para el tratamiento de la fibrilación auricular y superior a acenocumarol, como ya fue expuesto en los informes de dabigatran, rivaroxaban y apixaban.

No poseen impacto en el hospital al presentar altos descuentos.

En atención primaria suponen un coste adicional de 1.000 euros sobre el tratamiento con acenocumarol.

8.- Evaluaciones independientes.

Informe de posicionamiento terapéutico (AEMPS)

No existe IPT.

Existe un IPT conjunto evaluando todos los anticoagulantes orales para aclarar en qué casos se puede emplear los anticoagulantes directos en vez de acenocumarol.

The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

El NICE no ha realizado una evaluación de este fármaco a través de una TA.

9.- Conclusiones

Edoxaban muestra mayor eficacia que warfarina en la variable principal de ictus/embolismo sistémico, siempre que se de un incumplimiento en alcanzar valores objetivos de INR con warfarina (INR TTR \leq 57,7 % a \leq 73,9 %). El HR fue de 1,07 en los centros con el mejor control del tratamiento con warfarina (4º cuartil con $>$ 73,9 % de los valores de INR en el intervalo terapéutico).

EVALUACION CONJUNTA

La contribución adicional de los nuevos anticoagulantes en la variable de eficacia principal (ictus/embolismo sistémico) no supera en promedio el 0,3% episodios. Esto sirve para poner en perspectiva el tratamiento: la contribución adicional absoluta del beneficio de los nuevos anticoagulantes es cuantitativamente pequeña si lo comparamos con la aportación de warfarina que es del orden del 2,7% respecto a placebo.

La reducción del ictus hemorrágico con los nuevos anticoagulantes es en promedio de 0,3 episodios anuales por cada 100 pacientes tratados, con un pico de 0,47 con el apixabán y la más baja, de 0,2, con el rivaroxabán.

Se presenta una tendencia a reducción de la mortalidad que resultó homogénea entre los estudios y dosis y sin inconsistencia.

La seguridad es similar entre los distintos anticoagulantes nuevos, salvo para las dosis bajas de dabigatran y edoxaban, también menos eficaces.

El coste es similar.

Resumen de beneficio riesgo y coste efectividad

Teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas de los ensayos, se podría concluir que los riesgos y los beneficios son similares entre los nuevos anticoagulantes y warfarina, siempre que se asegure una buena adherencia a los mismos y a lo largo de los años y un buen control del INR en los pacientes con warfarina. Todas las ventajas observadas en los ensayos pueden desvanecerse con pequeños grados de incumplimiento de la medicación. En pacientes no cumplidores el riesgo de falta de eficacia es mayor con los nuevos anticoagulantes debido a su más rápida eliminación.

Los ensayos clínicos, metanálisis y las comparaciones indirectas revisadas en este informe y en los informes de estos fármacos revisados en anteriores comisiones de farmacia muestran que las diferencias entre sí de los nuevos anticoagulantes son clínicamente poco relevantes. Esto sugiere equivalencia terapéutica en riesgos y beneficios en pacientes con FA.

10.- Bibliografía

-
- Morimoto T, Crawford B, Wada K, Ueda S. Comparative efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a network meta-analysis with the adjustment for the possible bias from open label studies. *J Cardiol* 2015; 66: 466-474
- Giugliano RP et al, for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. *N Engl J Med* 2013; 369:2093-2104
- Sierra Sánchez JF, Martínez-López I, Puigventós F. Anticoagulantes orales (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe para el grupo GÉNESIS de la SEFH. Fecha 14/06/2012.
- Ficha técnica EMA: Pradaxa®. EPAR EMEA), 2008. En http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/W_C500041059.pdf
- Ficha técnica de Xarelto®. Disponible en: www.aemps.es.
- Ficha técnica de Eliquis®. Disponible en: www.aemps.es.
- Ficha técnica de Lixiana®. Disponible en: www.aemps.es.
- Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92.
- Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1877.
- Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91.
- Connolly SJ et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):806-17.
- Healey JS, Eikelboom J, Wallentin L, et al. Effect of age and renal function on the risks of stroke and major bleeding with dabigatran compared to warfarin: an analysis from the re-ly study. ACC 59 th Annual Scientific Session. Poster Contributions Georgia World Congress Center March 14, 2010
- Canadian Collaborative for Network Meta - Analysis for Drug Safety and Effectiveness Project Team in collaboration with the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Safety and Effectiveness of New Oral Anti-coagulants Compared to Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation [Draft] February 8, 2012 .http://www.cadth.ca/media/pdf/tr0002_new-oral_anticoag_draft_tr.pdf
- CADTH. New anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillations 116 March 2010