

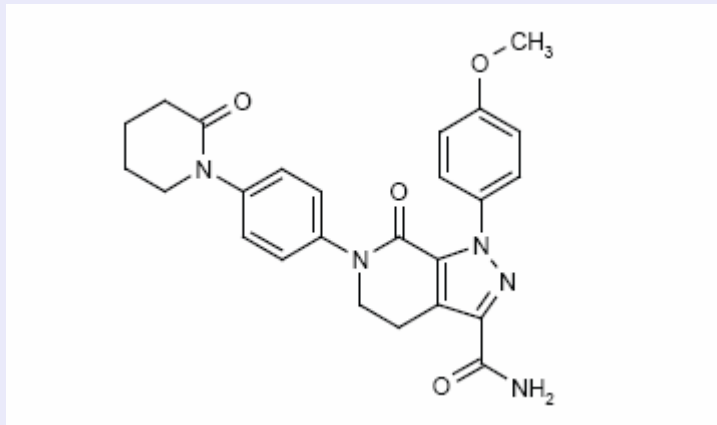
# V FORUM MULTIDISCIPLINAR DE LA ETV. APIXABAN.

**Jordi Fontcuberta**

Unitat d'Hemostasia i Trombosi  
Servei Hematologia  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Barcelona



# Apixaban



## Apixaban

**Originador:** Bristol-Myers Squibb Co

**Licenciatario:** Pfizer Inc

**Situación:** Fase III desarrollo clínico

**Indicaciones:**

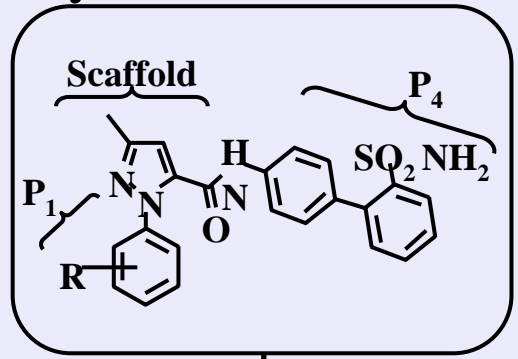
- Trombosis venosa profunda
- Embolismo pulmonar
- Isquemia cerebrovascular
- Síndrome coronario agudo

**Mecanismo de acción:**

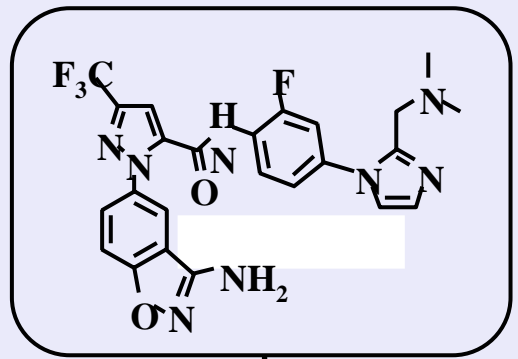
- Inhibidor de la coagulación
- Antagonista del factor Xa

# Apixaban

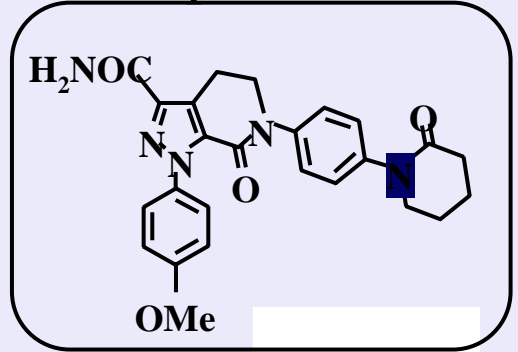
## Pyrazole scaffold



## Razaxaban



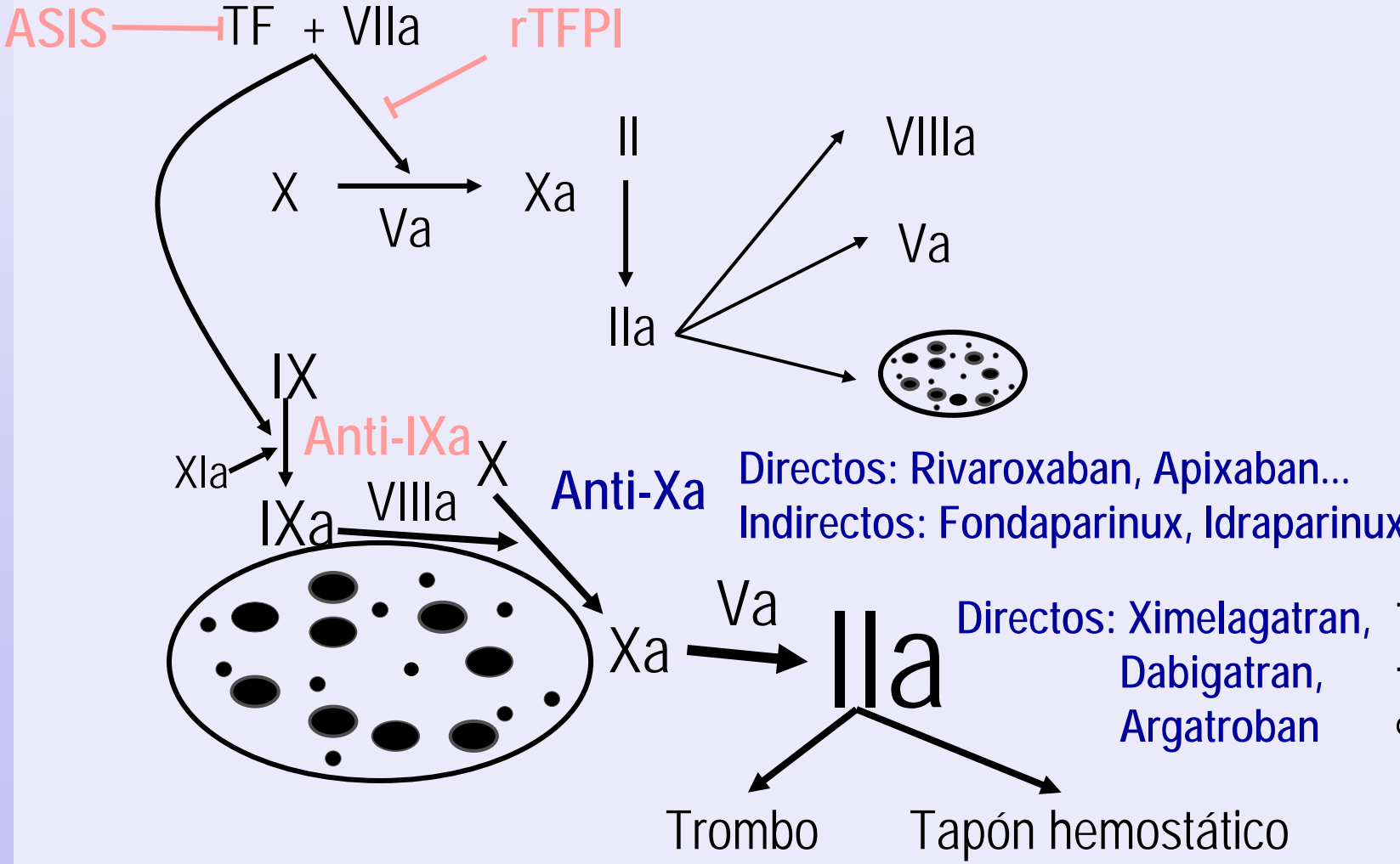
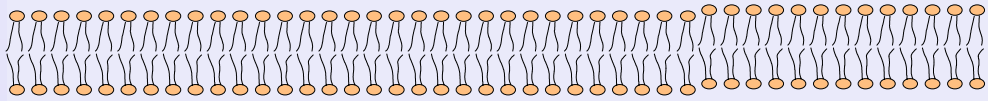
## Apixaban



Pinto DJ et al. J Med Chem. 2007;50:5339-5356

# Inhibición farmacológica de la generación de trombina

Novedades en anticoagulación: Apixaban

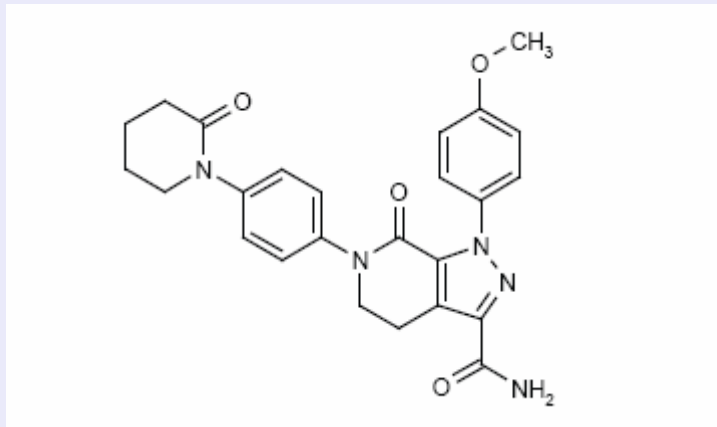


Fase de inicio

Fase propagación<sup>4</sup>



# Apixaban



Pirazol bicíclico

Inhibidor oral factor Xa potente y muy selectivo

- $K_i = 0.08 \text{ nM}$

Reversible

Acción sobre factor Xa libre y unido al trombo

Acción antiprotrombinasa adicional

Inhíbe agregación plaquetar inducida por trombina

Biodisponibilidad oral: 58%

No interacción con alimentos

Bajo volumen de distribución: 0.2 L/kg

Vida media: 12 h

Múltiples vías de eliminación: 25% renal

Margen terapéutico amplio

No necesidad de monitorización

Hasta ahora no toxicidad en órganos, ni prolongación QT, no cefaleas en los estudios.

Wong PC et al. *J Thromb Haemost* 2008; 6:820-829

Pinto DJ et al. *J Med Chem.* 2007;50:5339-5356.

He K et al. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006 108: Abstract 910

Frost C et al. *J Thromb Haemost* 2007; 5 Supplement 2: P-M-664

Frost C et al. *J Thromb Haemost* 2007; 5 Supplement 2: P-M-665

Lassen MR et al. *J Thromb Haem.* 2007;5:2368-2375

Shantsila E et al. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9 (9): 1020-1033



# Características farmacológicas de distintos inhibidores de la trombina y FXa

	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Objetivo	Factor Xa	Factor Xa	Trombina
Administración	Oral	Oral	Oral
Profármaco	No	No	Si
Biodisponibilidad %	>80	>50	6
Tiempo a concentración máxima h	3	3	2
Vida media h	9	9-14	14-17
Frecuencia administración	Una vez al día	Dos veces al día	Una-dos veces al día
Interacción fármacos	Inhibidor potente de CYP3A4 y glicoproteína P	Inhibidor potente de CYP3A4 y glicoproteína P	Inhibidor bomba protones
Excreción renal %	66	25	80
Seguridad en embarazo	No	No	No
Antídoto	No	No	No



# Apixaban: Fase II

Población	Nombre	Descripción	Variable principal
Cirugía reemplazo total rodilla	APPROPOS CV185-010	Apixaban 2,5, 5, 10, 20 mg vs enoxaparina 30 mg BID/warfarina n=1238 <b>Finalizado</b>	TVP sintomática y asintomática, EP mortal y no mortal y muerte de cualquier causa
Tratamiento TVP	BOTTICELLI CV185-017	Apixaban 5, 10, 20 mg vs fondaparinux/HBPM n=500 <b>Finalizado</b>	Recurrencia de TVP o EP
SCA	APPRAISE-1 CV185-023	Apixaban 2,5, 10, 20 mg vs placebo n=1715 <b>Finalizado</b>	Hemorragia
Prevención de TEV en cáncer	ADVOCATE CV185-027	Apixaban 5, 10, 20 mg vs placebo n=160 <b>En reclutamiento</b>	Hemorragia



# Apixaban: Fase II Appropos

Pacientes:

- Edad 18-90 años
- Cirugía de reemplazo total unilateral de rodilla programada

N= 1238 →

- Apixaban 2,5 mg BID 10-14días
- Apixaban 5 mg QD 10-14días
- Apixaban 5 mg BID 10-14días
- Apixaban 10 mg QD 10-14días
- Apixaban 10 mg BID 10-14días
- Apixaban 20 mg QD 10-14días
- Enoxaparina 30 mg BID10-14días
- Warfarina INR 1,8-3,0 10-14días

Variable de valoración: TVP sintomática y asintomática, EP mortal y no mortal y muerte de cualquier causa

*ClinicalTrials.gov Acceso 15 noviembre 2008*

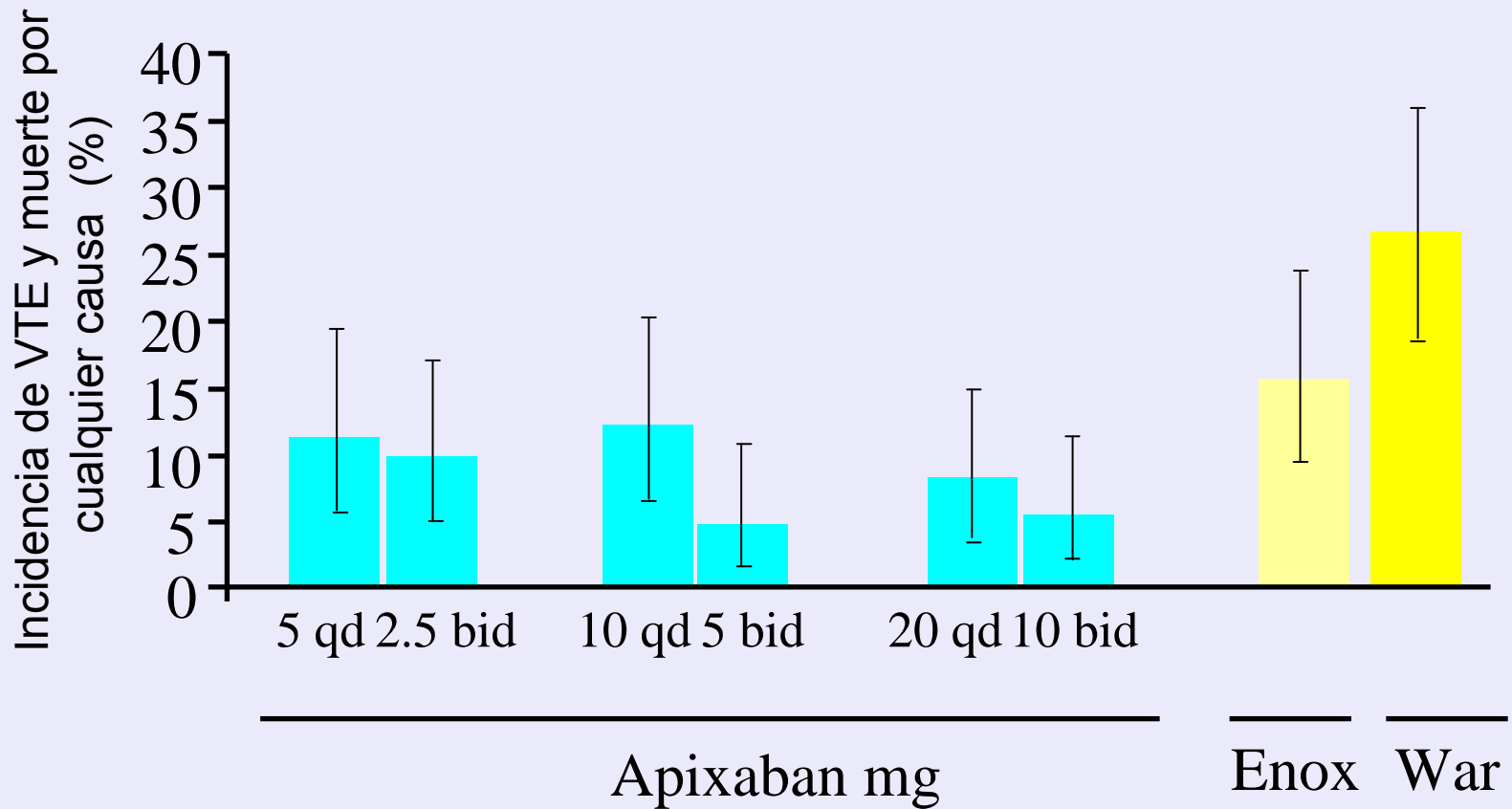
*Lassen MR et al. J Thromb Haemost. 2007 Dec;5(12):2368-75*





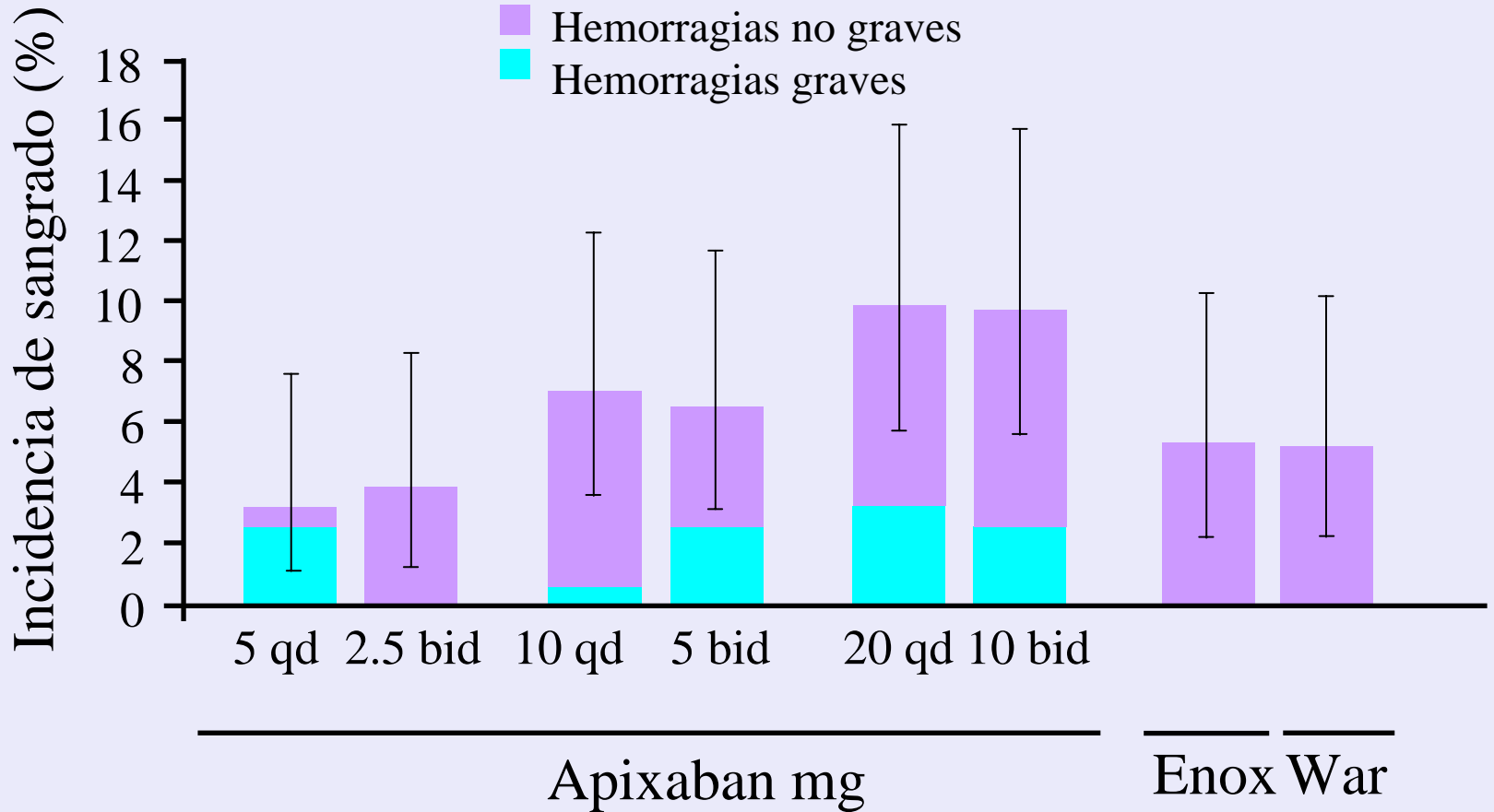
# Apixaban: Fase II Appropos

Variable principal de eficacia: incidencia de VTE y muerte por cualquier causa



# Apixaban: Fase II Appropos

## Incidencia de sangrado clínicamente relevante



P=NS.

Lassen MR et al. *J Thromb Haemost.* 2007 Dec;5(12):2368-75

# Apixaban: Fase II Appropos

	API 2.5 mg b.i.d. N = 154	API 5 mg q.d. N = 151	API 5 mg b.i.d. N = 153	API 10 mg q.d. N = 155	API 10 mg b.i.d. N = 153	API 20 mg q.d. N = 151	ENOX 30 mg b.i.d. N = 149	WAR N = 151
ALT > 3× ULN, % (n/N)	2.6 (4/151)	0.7 (1/147)	2.7 (4/150)	1.3 (2/149)	0.7 (1/152)	0 (0/150)	2.7 (4/147)	2.0 (3/150)
ALT > 3× ULN and bilirubin > 2× ULN, % (n/N)	0 (0/153)	0 (0/149)	0.7 (1/151)	0.0 (0/151)	0 (0/152)	0 (0/150)	0 (0/148)	0.7 (1/150)

ALT, alanine aminotransferase; b.i.d., twice daily; q.d., once daily; ULN, upper limit of normal; API, apixaban; ENOX, enoxaparin; WAR, warfarin.

Efecto del tratamiento del estudio sobre las transaminasas y la bilirrubina

# Apixaban: Fase II Botticelli

## Pacientes:

- Edad 18-90 años
- TVP sintomática confirmada, sin EP

N= 520 →

Apixaban 5 mg BID 84-91 días

Apixaban 10 mg BID 84-91 días

Apixaban 20 mg QD 84-91 días

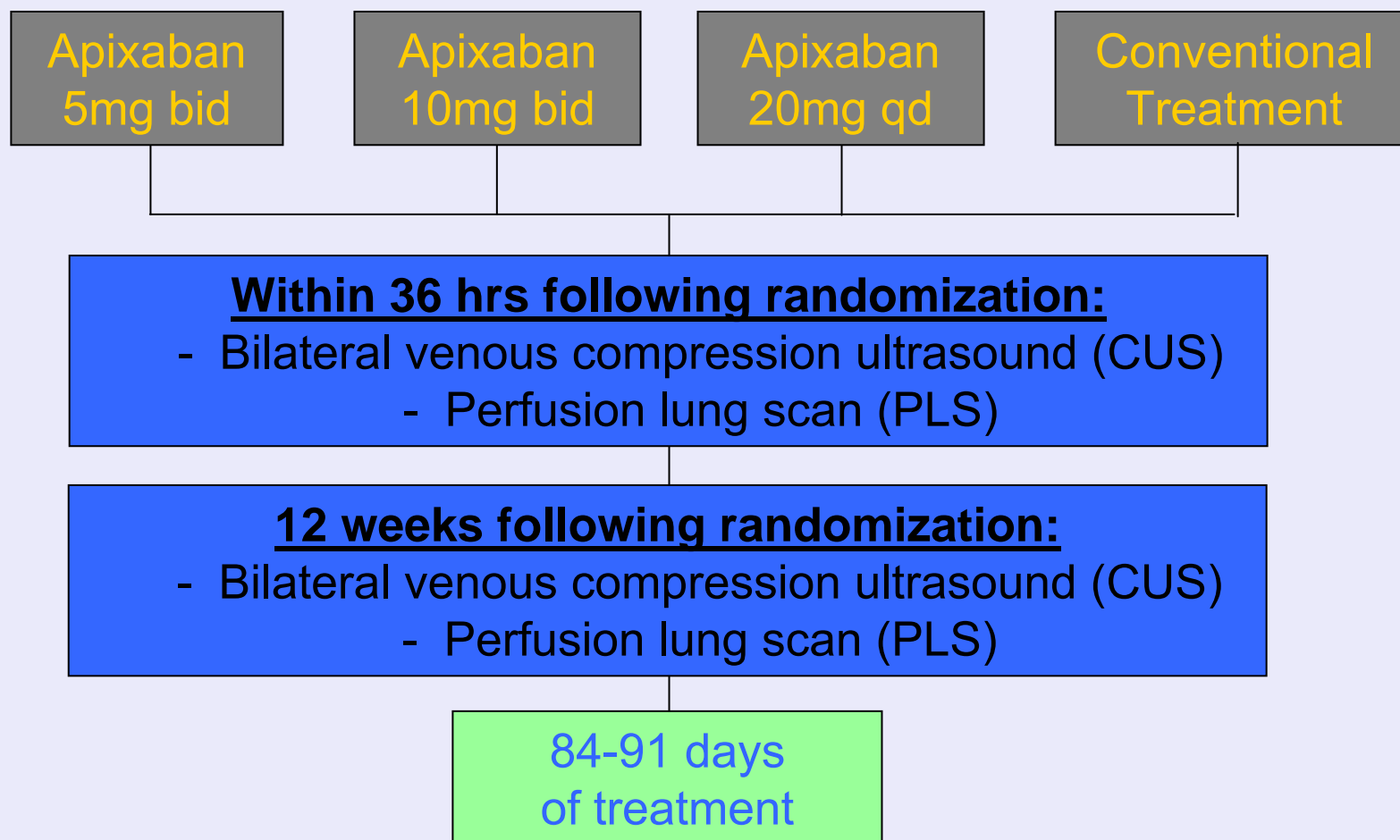
HBPM / antagonistas vit K  
84-91 días

Variable de valoración: Recurrencia de TVP o EP

ClinicalTrials.gov Acceso 15 noviembre 2008

Buller H et al *J Thromb Haemost.* 2008 Aug;6(8):1313-8

# Study Design



# Treatment of Patients with Acute Symptomatic DVT

## *Methods:*

- **Primary efficacy outcome:**
  - Composite of symptomatic recurrent venous thromboembolism (VTE) and
  - Deterioration of the thrombotic burden as assessed by repeat bilateral CUS and PLS
- **Principal safety outcome:**
  - Composite of major and clinically relevant non-major bleeding
- **All outcomes were evaluated by a central, independent and blinded, adjudication committee (CIAC)**

# Results

Apixaban	Primary Efficacy	Principal Safety	Rate of symptomatic VTE**	Rate of Major Bleeding
5mg bid	6.0%	8.6%	2.6%	0.8%
10mg bid	5.6%	4.5%	3.2%	0%
20mg qd	2.6%	7.3%	1.7%	0.8%
VKA*	4.2%	7.9%	2.5%	0%

520 patients were randomized \*Vitamin K Antagonist \*\*Venous Thromboemolism

# Treatment of Patients with Acute Symptomatic DVT

## *Conclusions:*

- Apixaban that can be given as the sole treatment for DVT in a fixed dose
- Apixaban appears to be a very attractive alternative to standard therapy in patients with DVT



# Apixaban: Fase II Appraise-1

## Pacientes:

- Edad 18-90 años
- SCA reciente ( $\leq 7$  días)
- Estable y en tratamiento óptimo

N= 1715 →

Apixaban 2,5 mg BID 26 semanas

Apixaban 10 mg QD 26 semanas

Placebo 26 semanas

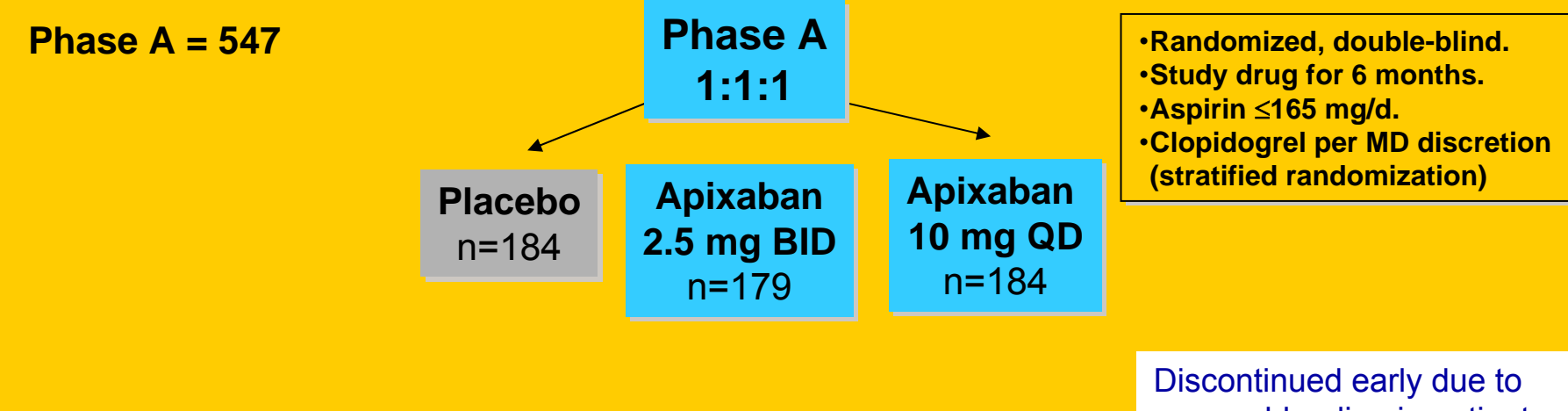
Variable de valoración: Hemorragias graves y no graves clínicamente significativas

ClinicalTrials.gov Acceso 15 noviembre 2008

Buller H et al *J Thromb Haemost.* 2008 Aug;6(8):1313-8

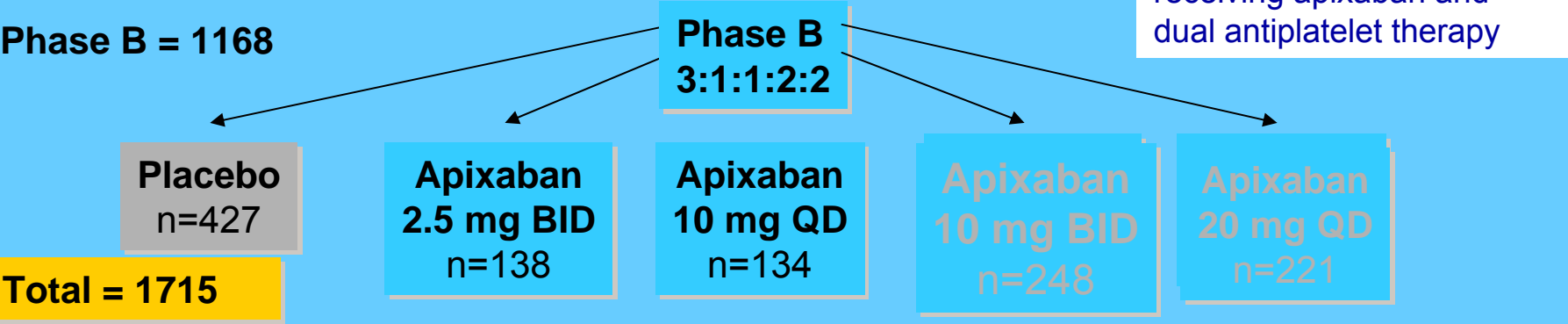
# Study Design

**Recent ( $\leq 7$  days) Acute Coronary Syndrome plus at least one additional risk factor**



Discontinued early due to excess bleeding in patients receiving apixaban and dual antiplatelet therapy

*Interim analysis (DSMB review)*



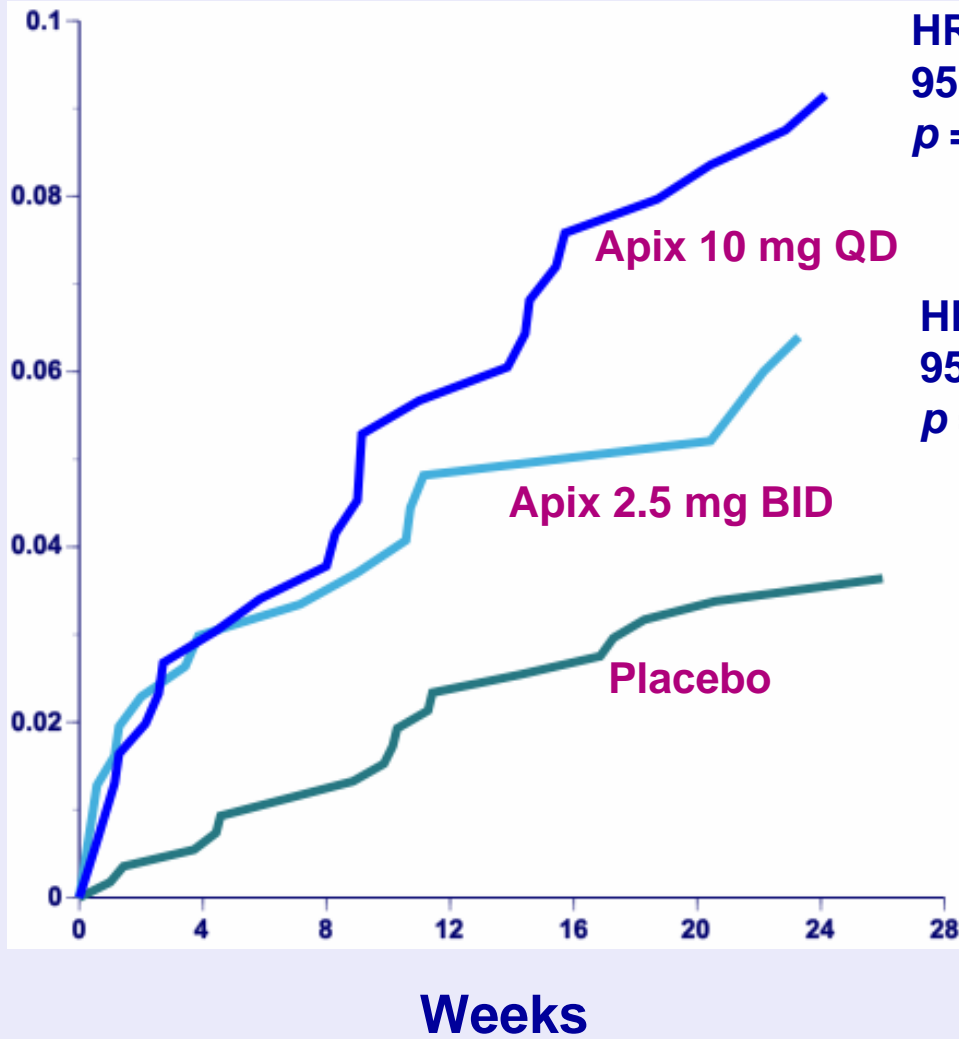
**Primary safety outcome: ISTH major or clinically relevant non-major bleeding (ISTH)  
Secondary efficacy outcome: cardiovascular death, MI, severe recurrent ischemia or ischemic stroke**





# ISTH Major or CRNM Bleeding

ISTH Major or CRNM Bleeding

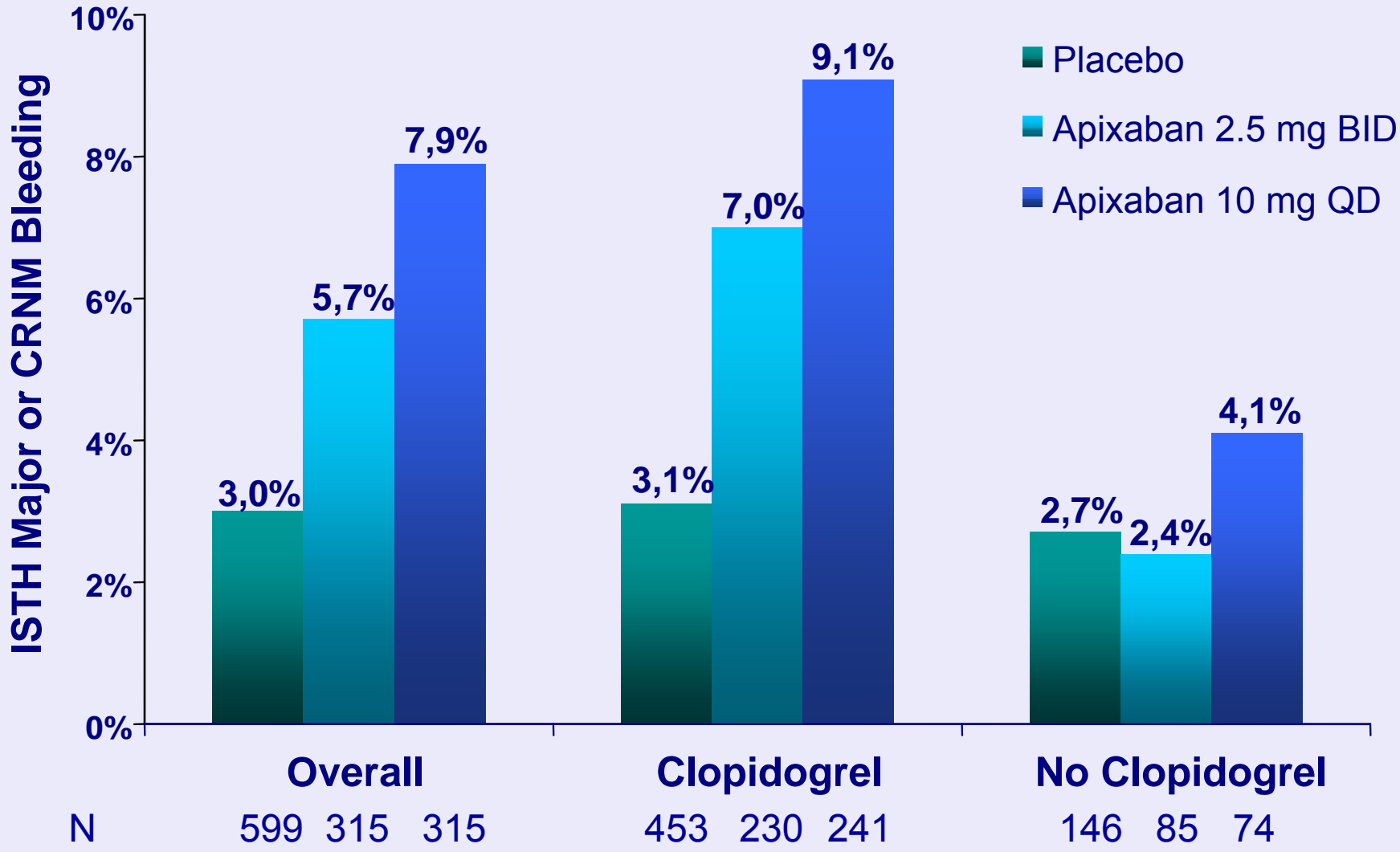


HR 2.45  
95% CI 1.31 to 4.61  
 $p = 0.005$

HR 1.78  
95% CI 0.91 to 3.48  
 $p = 0.09$

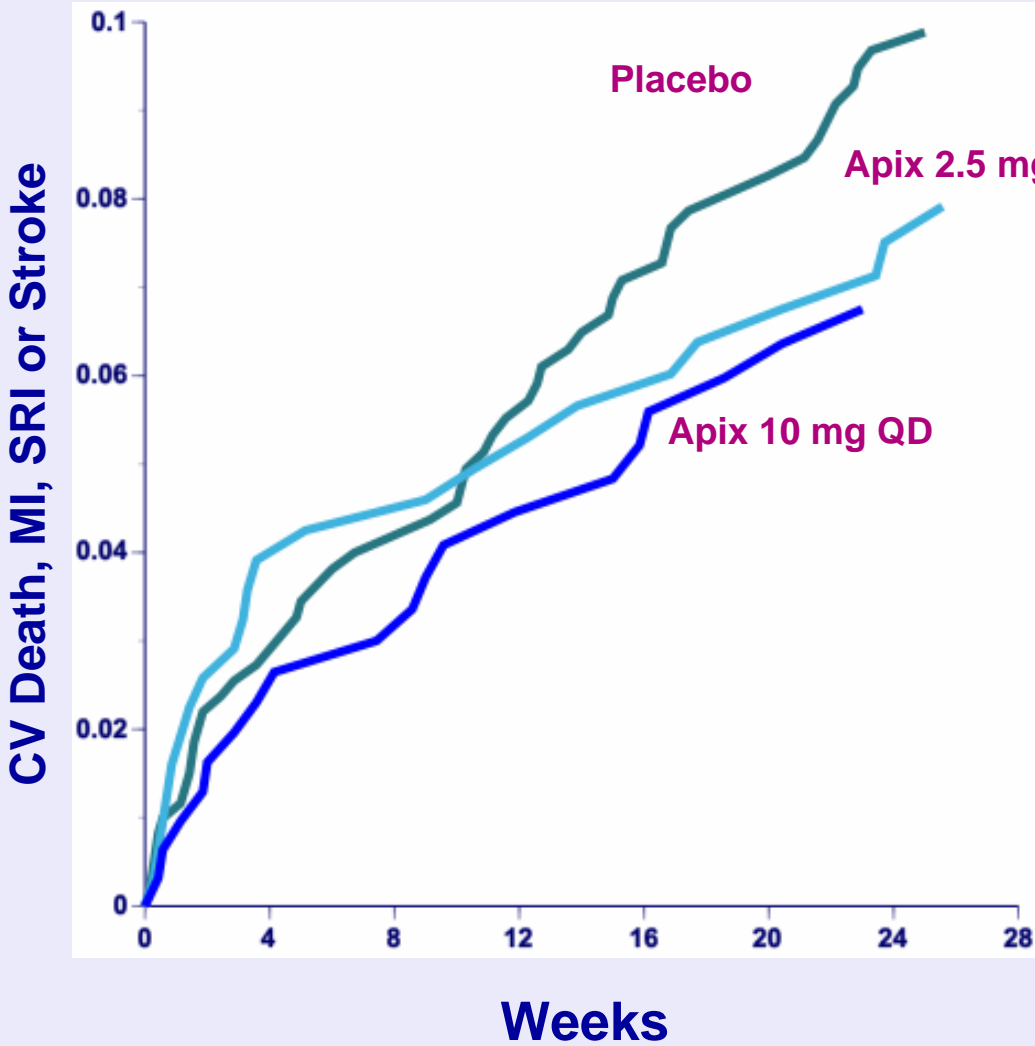


# Bleeding by Clopidogrel Status





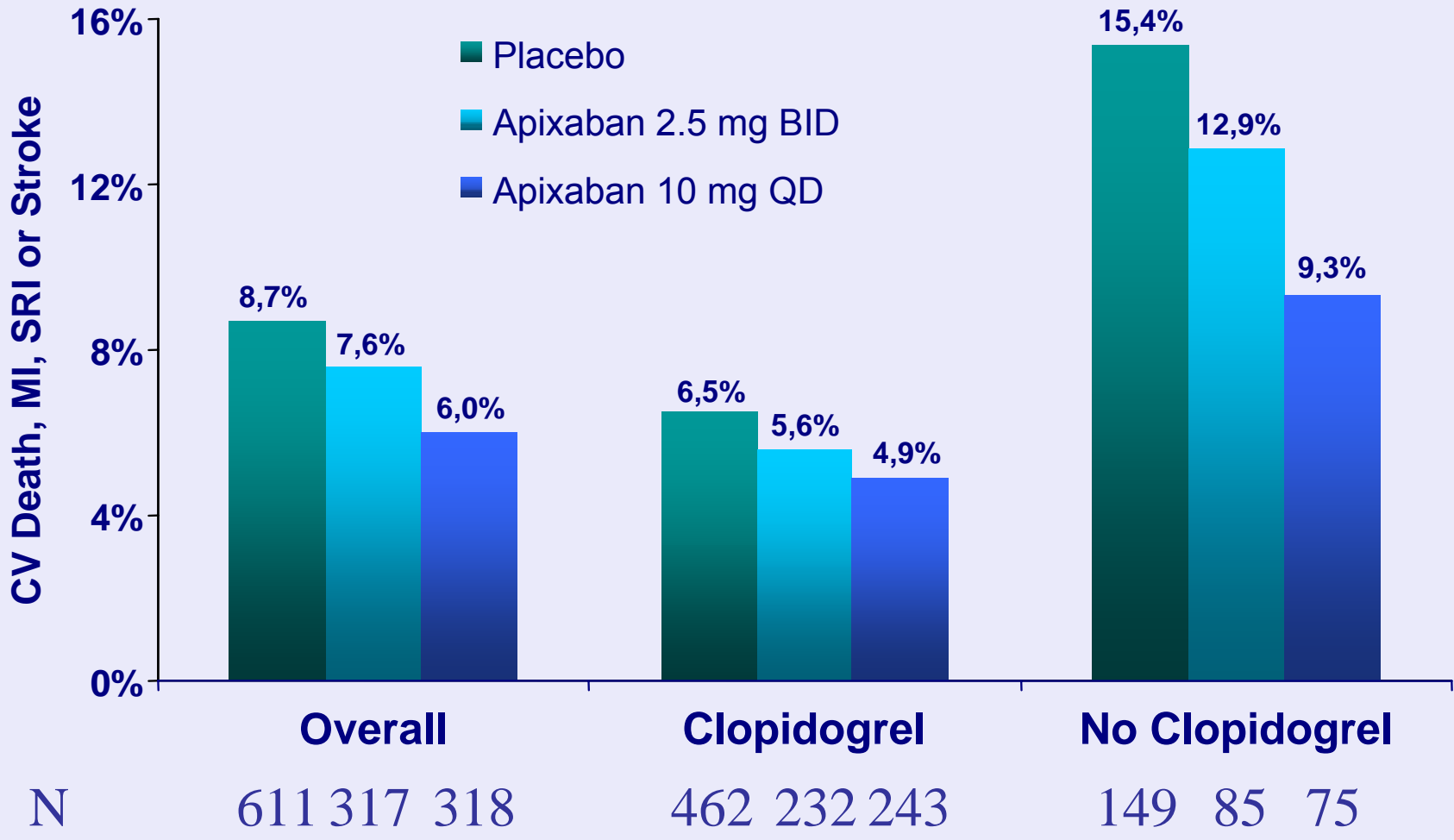
# Ischemic Outcome



HR: 0.73  
95% CI: 0.44 to 1.19  
 $p = 0.21$

HR: 0.61  
95% CI: 0.35 to 1.04  
 $p = 0.07$

# Ischemic Events by Clopidogrel Status



# Adverse Events

	Placebo		Apixaban		
		2.5 BID	10 QD	10 BID*	20 QD*
N	611	317	318	244	218
Any Adverse Event	74.1	73.0	77.1	64.8	60.1
Any Serious Adverse Event	20.9	23.2	22.9	22.5	16.5
Discontinuation Due to AE	8.3	8.3	9.2	9.4	8.7
<b>Liver Function Testing</b>					
ALT/AST >3 x ULN, %	3.4	0.3	1.3	0.9	0.5
ALT/AST >5 x ULN, %	0.5	0.0	0.3	0.9	0.5
ALT/AST >10 x ULN, %	0.0	0.0	0.3	0.9	0.0

\*Includes only patients who were randomized treated and events that occurred through October 1, 2007 when the 10mg BID and 20mg QD arms were discontinued.



# Conclusions

- This is the first experience using anticoagulation with a direct factor Xa inhibitor for secondary prevention in patients with an acute coronary syndrome treated with dual antiplatelet therapy.
- We found that the addition of apixaban to contemporary antiplatelet therapy for 6 months following an acute coronary syndrome results in a dose dependent increase in bleeding and a promising trend toward a reduction in clinically important ischemic events.
- The relative increase in bleeding and reduction in ischemic events appears similar among patients taking single (aspirin) or dual (aspirin plus clopidogrel) antiplatelet therapy.
- Apixaban, at a total daily dose of between 5 and 10 mg, appears promising in patients with recent acute coronary syndromes receiving either aspirin or dual antiplatelet therapy and deserves further clinical investigation.



# Apixaban: Fase III

Población	Nombre	Descripción	Variable principal
Cirugía reemplazo total rodilla Cirugía reemplazo total cadera	ADVANCE-1 CV185-034	Evaluar eficacia y seguridad de apixaban 2,5 mg BID vs enoxaparina 30 mg BID n=3202. Finalizado. Se presentará en ASH Dic-08	Compuesta por TVP asintomática y sintomática, TEP no mortal y muerte por cualquier causa
	ADVANCE-2 CV185-047	Evaluar eficacia y seguridad de apixaban 2,5 mg BID vs enoxaparina 40mg QD n=3058. En reclutamiento	Compuesta por TVP asintomática y sintomática, TEP no mortal y muerte por cualquier causa
	ADVANCE-3 CV185-035	Evaluar eficacia y seguridad de apixaban 2,5 mg BID vs enoxaparina 40 mg QD n=5406. En reclutamiento	Compuesta por TVP asintomática y sintomática, TEP no mortal y muerte por cualquier causa
Patología médica aguda	ADOPT CV185-036	Evaluar eficacia y seguridad de apixaban 2,5 mg BID vs enoxaparina 40mg QD n=6500. En reclutamiento	Compuesta de ETV total y muerte relacionada con ETV sintomática
Fibrilación auricular	ARISTOTLE CV185-030	Evaluar eficacia y seguridad de apixaban 2,5-5 mg BID vs warfarina n=15000. En reclutamiento	Tiempo hasta primer ictus o embolismo sistémico
	AVERROES CV185-048	Evaluar eficacia y seguridad de apixaban 2,5-5 mg BID vs 81-324 mg AAS QD n=5600. En reclutamiento	Tiempo hasta variable compuesta de ictus o embolismo sistémico
Tratamiento TEV	CV185-056	Evaluar eficacia y seguridad de apixaban 5-10 mg BID vs enoxaparina/warfarina n=2900. En reclutamiento	Recurrencia de TEV o muerte
	CV185-057	Evaluar eficacia y seguridad de apixaban 2,5-5 mg BID vs placebo n=1950. En reclutamiento	Recurrencia de TEV o muerte