

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

## **CARAVAGGIO: Efectos tromboembólicos y hemorrágicos de apixabán frente a dalteparina en pacientes con tromboembolismo venoso asociado a cáncer activo.**

[Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixabán for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. N Engl J Med. 2020 Apr 23;382\(17\):1599-1607.](#)

**Abreviaturas:** **AVK:** antagonista de la vitamina K; **ECOG** (Eastern Cooperative Oncology Group): Grupo de Oncología Cooperativa del Este; **HBPM:** heparina de bajo peso molecular; **HemMay:** hemorragia mayor; **HR:** hazard ratio; **IC 95%:** intervalo de confianza al 95%; **MNI:** Margen de no inferioridad; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **TE:** tromboembolismo; **TEV:** tromboembolismo venoso; **TP:** tromboembolismo pulmonar; **TVP:** trombosis venosa profunda; **tS:** tiempo medio de supervivencia; **PtS:** prolongación del tiempo medio de supervivencia; **tSEv:** tiempo de supervivencia libre de evento; **PtSEv:** prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

**I. INTRODUCCIÓN:** El tromboembolismo venoso (TEV) es un problema de salud significativo en la población general, pero especialmente en pacientes con cáncer. Tras su incidencia, el TEV asociado a cáncer es una complicación muy frecuente y constituye una de sus principales causas de morbimortalidad, siendo además mayor la probabilidad de trombosis recurrente y de hemorragia en el paciente oncológico. Su aparición ensombrece el pronóstico de la enfermedad oncológica tanto a corto como medio plazo llegando a duplicar la probabilidad de muerte al año. La evidencia sugiere que el cáncer en sí mismo está asociado con un estado de hipercoagulabilidad, impulsado en parte por la liberación de factores procoagulantes del tejido maligno, como el factor tisular, así como por la activación de las células endoteliales, plaquetas y leucocitos impulsados por la inflamación.

Las guías de práctica clínica habitual, establecen las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como el estándar de tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en el paciente con cáncer, frente a la warfarina.

Los nuevos anticoagulantes orales se han comparados frente a Dalteparina en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer, en varios ensayos clínicos: HOKUSAI VTE (apixabán), SELECT-D (rivaroxabán) y el pequeño ensayo clínico ADAM VTE (apixabán), que han llevado a las distintas sociedades científicas a recomendar el uso de apixabán y rivaroxabán, como alternativas a las heparinas de bajo peso molecular, en este contexto clínico, no solamente por sus resultados clínicos aceptables sino por el disconfort que supone al paciente la inyección subcutánea diaria de las HBPM y los costes de las mismas. Sin embargo esta recomendación es cautelosa debido al perfil de efectos secundarios de apixabán y rivaroxabán (mayor riesgo de hemorragia clínicamente significativo, particularmente en pacientes con tumores de tracto gastrointestinal superior (incluido cáncer de páncreas), la falta de información respecto a las interacciones con las distintas terapias anticancerosas (sobre todo las más novedosas) y la potencial alteración de la absorción de los nuevos anticoagulantes orales en aquellos pacientes que han sido sometidos a cirugía del tracto gastrointestinal superior.

El Caravaggio se ha diseñado e implementado para averiguar si apixabán frente a dalteparina se asocia con menos efectos adversos hemorrágicos que edoxabán y rivaroxabán frente a dalteparina, manteniendo un beneficio similar a éstos en tromboembolismo venoso.

**II. OBJETIVO:** En pacientes con tromboembolismo venoso asociado a cáncer activo, evaluar la equivalencia terapéutica entre apixabán y dalteparina en la recurrencia de eventos tromboembólicos y eventos hemorrágicos colaterales.

**III. MÉTODOS:** Ensayo controlado y aleatorizado, PROBE<sup>1</sup>, multicéntrico, con un diseño de no inferioridad para la variable principal, asumiendo un 7% de primeros eventos con dalteparina en 6 meses año. Para el Margen de no Inferioridad (MNI), los investigadores establecen que el límite superior (LS) del IC al 95% del HR para la variable primaria (“Recurrencia de tromboembolismo o Hemorragia mayor”) debe ser < 2, sin dar las razones para ello.

**IV. RESULTADOS:** En una media de seguimiento de 6 meses, se evaluaron 576 y 579 pacientes en los grupos de apixabán y dalteparina respectivamente. Las características sociodemográficas y clínicas en el inicio (baseline) pueden consultarse en el **suplemento 1**, y la graduación GRADE de la validez de las evidencias en el **suplemento 2**.

#### **A) BENEFICIOS Y DAÑOS AÑADIDOS**

**1º Sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos:** En los 6 meses de seguimiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables: **Recurrencia de TEV o Hemorragia Mayor; Recurrencia de TEV; Recurrencia de TVP; Recurrencia de TP; Muerte por TP; Hemorragia Mayor gastrointestinal; Hemorragia Mayor o No Mayor clínicamente relevante; Hemorragia no Mayor clínicamente relevante; Muerte por cualquier causa.** Graduamos la validez GRADE de estos resultados como Alta-Moderada.

**2º A favor de apixabán:** se encontraron diferencias estadísticamente en **Supervivencia libre de TEV, Hemorragia Mayor o Muerte**, pues en 6 meses permanecieron libres de estos tres eventos un 79% del grupo de apixabán frente a un 69% del grupo de dalteparina; HR 1,36 (1,05-1,76); NNT 9 (5 a 57). Validez de la evidencia GRADE Alta-Moderada.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 6 meses distribuidos en los siguientes 3 tiempos biográficos: **a)** 4,8 meses de *tiempo medio de Supervivencia libre de Evento (tSLEv)* tanto con dalteparina como con apixabán; **b)** 0,23 meses (7 días) de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* gracias a apixabán; y **c)** 1,02 meses de *tiempo con evento, y por tanto sin éxito* ni con apixabán ni con dalteparina.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 9, encontramos que, de cada 9 pacientes tratados: **a)** 1 evitará un primer evento durante los 6 meses si los nueve se tratan con apixabán, mientras que sufrirá un primer evento muerte a los 3 meses si los nueve pacientes se tratan con dalteparina; **b)** 6 no tendrán un primer evento en 6 meses ni con edoxabán ni con dalteparina; y **c)** 2 tendrán un primer evento tras 1,5 meses con edoxabán, y tras 2 meses con dalteparina.

**3º Efectos adversos (EA):** Los investigadores registraron algún EA en un 69% de los pacientes con apixabán frente a un 74% con dalteparina.

De los 46% y 46% **EA que amenazan la vida o el funcionamiento del paciente (“serious”)** registrados, los investigadores imputaron a los fármacos un similar 22% en ambos grupos. Validez de la evidencia Moderada.

**B) INCONVENIENTES Y COSTES:** Son mayores los inconvenientes de administrarse una inyección subcutánea cada día de dalteparina que de tomarse una tableta cada día de apixabán. Son mayores los costes en 6 meses con dalteparina (1.689 euros) que con apixabán (568 euros)..

---

<sup>1</sup> **PROBE** (Prospective Randomized Open trial with Blinded Evaluation of outcomes): Abierto para los pacientes y los sanitarios que los atienden en el seguimiento, pero enmascarado para los que asignan los eventos.

Todos estos datos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT); **tablas t** (con los tres tiempos biográficos); **gráficos g** (que cruzan los tres tiempos biográficos con los tres destinos del NNT); y **tabla c** (costes).

**V. CONCLUSIONES del/la evaluador/a de la Oficina Eval Mtos:** En pacientes de 67 años (DE 11), con TEV asociado a cáncer activo, al comparar el tratamiento con apixabán frente a dalteparina, durante 6 meses de tratamiento y seguimiento:

**A) BENEFICIOS Y DAÑOS AÑADIDOS:**

**1º** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: **Recurrencia de TEV o Hemorragia Mayor; Recurrencia de TEV; Recurrencia de TVP; Recurrencia de TP; Muerte por TP; Hemorragia Mayor gastrointestinal; Hemorragia Mayor o No Mayor clínicamente relevante; Hemorragia no Mayor clínicamente relevante; Muerte por cualquier causa.** Validez de la evidencia Alta-Moderada.

**2º** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de apixabán, en **Supervivencia libre de TEV, Hemorragia Mayor o Muerte:** con un **NNT 9 (5 a 57) en 6 meses**, y una **PtSLEv** de 7 días en 6 meses-. Validez de la evidencia Alta-Moderada

**3º** En los efectos adversos registrados por los investigadores, se encuentra una diferencia estadísticamente significativa en el **nº de pacientes con cualquier EA: 69%** con apixabán vs **74%** con dalteparina. Entre ambos grupos no se encontraron diferencias en los **EA que amenazan la vida o el funcionamiento del paciente** (46% vs 46%), ni en los **EA imputados a los fármacos** (22% vs 22%). Validez de la evidencia moderada.

**B) INCONVENIENTES Y COSTES:** Son mayores los inconvenientes de administrarse una inyección subcutánea cada día de dalteparina que de tomarse una tableta cada día de apixabán. Son mayores los costes en 6 meses con dalteparina (1.689 euros) que con apixabán (568 euros).

**Hoja de información al usuario (FACT BOX):** Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

| <b>Tabla nnt-1: Resultados en salud en pacientes con Cáncer activo y Tromboembolismo Venoso, de 67 años (DE 11).</b> |                          |                            |  |                            |                   |
|--|--------------------------|----------------------------|--|----------------------------|-------------------|
| Seguimiento 6 meses  | Grupo Apixabán, n= 576,  | Grupo Dalteparina, n= 579, | Medidas del efecto calculadas desde los HR que proporcionan los investigadores |                            |                   |
|  | Nº eventos ajustados (%) | Nº eventos crudos (%)      | HR (IC 95%) (*)  | RAR (IC 95%) (*)           | NNT (IC 95%) (*)  |
| Recurrencia de Tromboembolismo Venoso (TEV)  | 5,08%                    | 7,94%                      | 0,63 (0,37-1,07)   | 2,86% (-0,53% a 4,93%)     | 35 (20 a -188)    |
| Recurrencia de Trombosis Venosa Profunda (TVP)   | 2,26%                    | 2,59%                      | 0,87 (0,34-2,21)   | 0,33% (-3,05% a 1,7%)      | 300 (59 a -33)    |
| Recurrencia de Tromboembolismo Pulmonar (TP)   | 3,02%                    | 5,53%                      | 0,54 (0,29-1,03)   | 2,5% (-0,16% a 3,89%)      | 40 (26 a -621)    |
| Muerte por Tromboembolismo Pulmonar (TP)   | 1%                       | 0,52%                      | 1,93 (0,4-9,41)  | -0,48% (-4,25% a 0,31%)    | -209 (322 a -24)  |
| Hemorragia Mayor   | 3,27%                    | 3,97%                      | 0,82 (0,4-1,69)  | 0,7% (-2,65% a 2,36%)      | 142 (42 a -38)    |
| Hemorragia Mayor Gastrointestinal  | 1,81%                    | 1,73%                      | 1,05 (0,44-2,5)  | -0,09% (-2,53% a 0,96%)    | -1169 (104 a -39) |
| Hemorragia Mayor o No Mayor clínicamente relevante   | 11,13%                   | 9,67%                      | 1,16 (0,77-1,75)   | -1,46% (-6,63% a 2,14%)    | -69 (47 a -15)    |
| Hemorragia no Mayor clínicamente relevante   | 7,76%                    | 5,53%                      | 1,42 (0,88-2,3)  | -2,23% (-6,73% a 0,65%)    | -45 (155 a -15)   |
| Muerte por cualquier causa   | 22,25%                   | 26,42%                     | 0,82 (0,62-1,09)   | 4,18% (-2% a 9,1%)         | 24 (11 a -50)     |
| Recurrencia de Tromboembolismo Venoso o Hemorragia Mayor   | 8,12%                    | 11,40%                     | 0,7 (0,45-1,07)  | 3,28% (-0,75% a 6,1%)      | 31 (16 a -134)    |
| Supervivencia libre de eventos (TEV, Hemorragia Mayor o Muerte)  | 79,28%                   | 68,57%                     | 1,36 (1,05-1,76)   | -10,71% (-18,39% a -1,77%) | -9 (-57 a -5)     |

Abreviaturas: **HemMay**: Hemorragia mayor; **HR**: hazard ratio; **NNT**: número necesario a tratar para evitar 1 evento; **RAR**: reducción absoluta del riesgo; **TE**: tromboembolismo; **TEV**: tromboembolismo venoso; **TP**: tromboembolismo pulmonar; **TVP**: trombosis venosa profunda.

(\*) Ajustado por los factores de riesgo de hemorragia (covariables), que sirvieron además para la estratificación en la aleatorización: Los factores de riesgo para la hemorragia fueron: cirugía en las 2 semanas previas, el uso de antiagregantes, tumor cerebral primario o metastásico, cáncer regional avanzado o metastásico, cáncer gastrointestinal o urotelial que se había diagnosticado en los últimos 6 meses, o tratamiento con bevacizumab las 6 semanas anteriores.

| Hoja información al usuario que no se maneja con los IC         |             |
|---|-------------|
| Nº de pacientes con evento en 6 meses por cada 100 tratados con |             |
| Apixabán  | Dalteparina |
| 7   | 7           |
| 2   | 2           |
| 4   | 4           |
| 1   | 1           |
| 4   | 4           |
| 2   | 2           |
| 10  | 10          |
| 7   | 7           |
| 24  | 24          |
| 10  | 10          |
| 79  | 69          |

| <b>Tabla nnt-2: Efectos adversos en pacientes con Cáncer activo y Tromboembolismo Venoso, de 67 años (DE 11).</b> |                         |                            |  |                        |                 |          |
|---|-------------------------|----------------------------|--|------------------------|-----------------|----------|
| Seguimiento 6 meses   | Grupo Apixabán, n= 576, | Grupo Dalteparina, n= 579, | Medidas del efecto calculadas por incidencias acumuladas |                        |                 |          |
|   | Nº eventos crudos (%)   | Nº eventos crudos (%)      | RR (IC 95%)  | RAR (IC 95%)           | NNT (IC 95%)    | Potencia |
| Nº de pacientes con cualquier EA  | 398/576 (69,1%)         | 430/579 (74,27%)           | 0,93 (0,87-1)  | 5,17% (0,01% a 10,37%) | 19 (10 a 13901) | 49,59%   |
| Nº con EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente ("serious") (*)                                    | 255/576 (44,27%)        | 276/579 (47,67%)           | 0,93 (0,82-1,05)   | 3,4% (-2,31% a 9,14%)  | 29 (11 a -43)   | 21,14%   |
| Relacionados con el fármaco   | 118/576 (20,49%)        | 131/579 (22,63%)           | 0,91 (0,73-1,13)   | 2,14% (-2,6% a 6,89%)  | 47 (15 a -39)   | 14,1%    |
| Causan abandono del fármaco   | 139/576 (24,13%)        | 157/579 (27,12%)           | 0,89 (0,73-1,08)   | 2,98% (-2,03% a 8,02%) | 34 (12 a -49)   | 21,23%   |
| Con resultado fatal   | 141/576 (24,48%)        | 158/579 (27,29%)           | 0,9 (0,74-1,09)  | 2,81% (-2,22% a 7,86%) | 36 (13 a -45)   | 19,21%   |

**Abreviaturas:** EA: efectos adversos; IC 95%: intervalo de confianza al 95%, NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

(\*) La FDA define un evento adverso grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Muerte; 2) Amenaza de la vida; 3) Hospitalización (inicial o prolongada); 4) Discapacidad o cambios significativos, persistentes o permanentes, deterioro, daño o interrupción en la función o en la estructura del cuerpo del paciente, actividades físicas o calidad de vida; 5) Anomalía congénita; o 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.

| <b>Hoja información al usuario que no se maneja con los IC</b>     |             |
|--|-------------|
| Nº de pacientes con un evento en 6 meses por cada 100 tratados con |             |
| Apixabán   | Dalteparina |
| <b>69</b>  | <b>74</b>   |
| <b>46</b>  | <b>46</b>   |
| <b>22</b>  | <b>22</b>   |
| <b>26</b>  | <b>26</b>   |
| <b>26</b>  | <b>26</b>   |

**Tabla t-1 : Cálculo del "Tiempo de Supervivencia Libre de Evento" (tSLEv) por las áreas bajo las curvas**

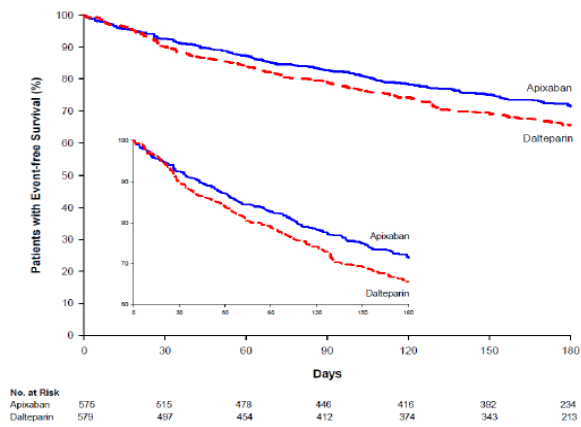
| En un área de:  | Apixabán, n= 576,  | Dalteparina, n= 579 | Dif Medias = PtSLEv, meses | Dif Medias = PtSLEv, días |
|---|--------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------|
|   | Media tSLEv, meses | Media tSLEv, meses  |                            |                           |
| 6 meses   |                    |                     |                            |                           |
| Supervivencia libre de eventos (TEV, Hemorragia Mayor o Muerte) | 4,98               | 4,75                | 0,23                       | 6,8                       |

**Abreviaturas:** tSLEv: tiempo de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

**MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD**

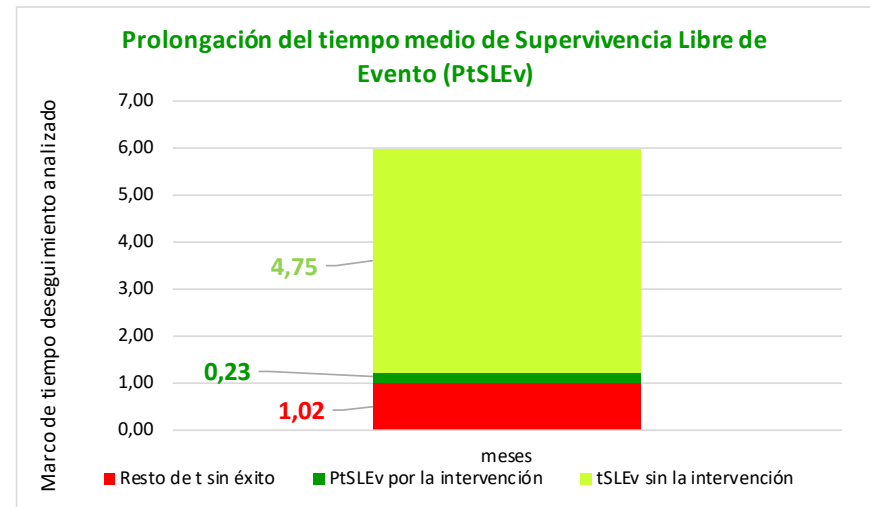
| Apixabán, n= 576,     | Dalteparina, n= 579   |                                       |
|-----------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| Mediana de SLEv meses | Mediana de SLEv meses | Prolongación de la Mediana SLEv meses |
| no alcanzada          | no alcanzada          |                                       |

Figure S1. Event-free Survival\*

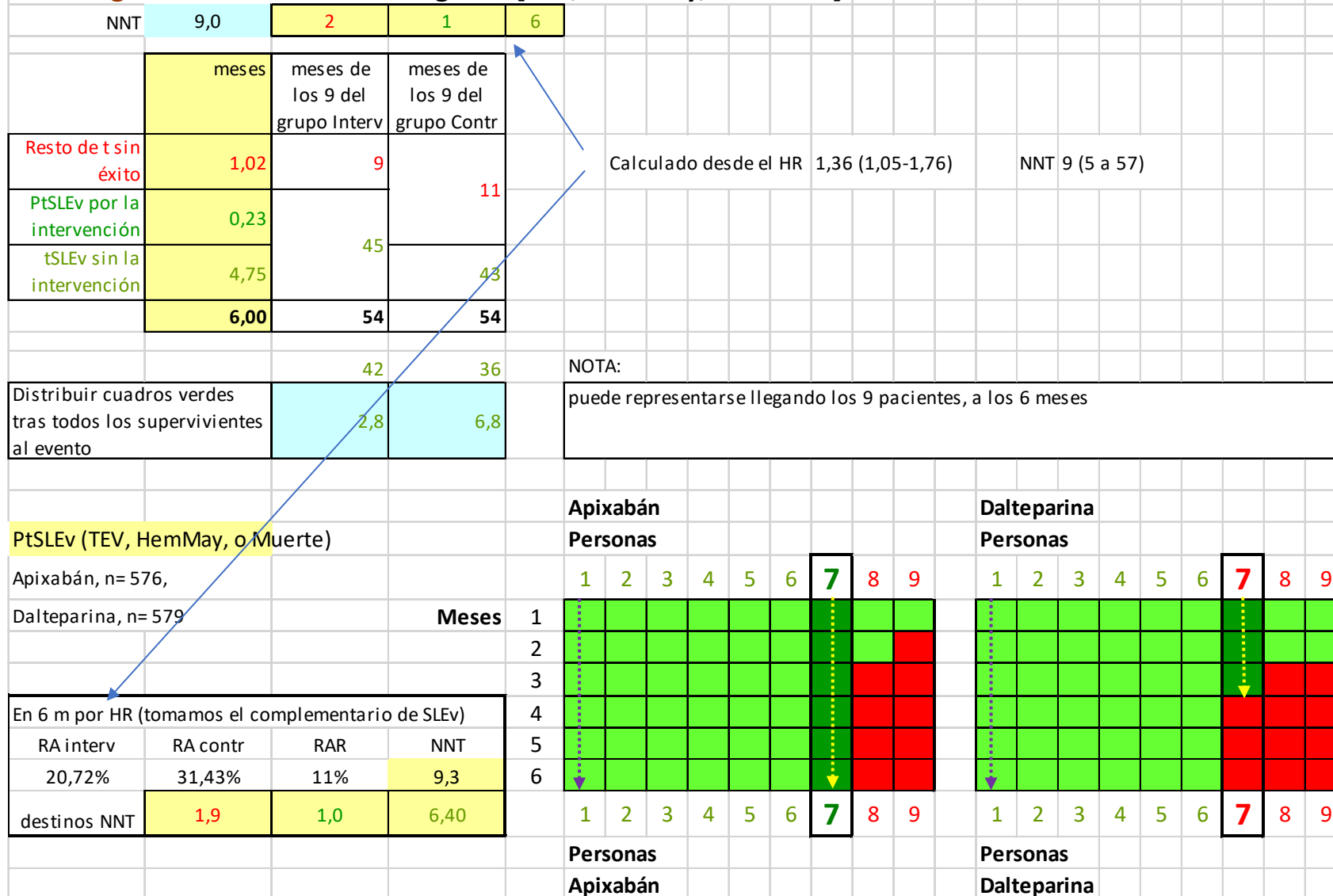


\*Event-free survival was defined as the absence of recurrent venous thromboembolism, major bleeding or death

|                            | meses       |       | días       |
|----------------------------|-------------|-------|------------|
| Resto de t sin éxito       | 1,02        | 17,0% | 31         |
| PtSLEv por la intervención | 0,23        | 3,8%  | 7          |
| tSLEv sin la intervención  | 4,8         | 79,2% | 143        |
|                            | <b>6,00</b> |       | <b>180</b> |



**Gráfico g-1: Cruce de la PtSEv x Rg 1 en [TEV, HemMay, o Muerte]**



| <b>Tabla c-1: Costes de los fármacos a PVP en julio 2020</b>  |   |   |   |  |
|---|---|---|---|--|
|   | Apixaban 5 mg/ 12 horas vía oral (10 mg/ 12 horas la 1ª semana) | Dalteparina 12.500 UI<br>150 UI/kg al día | Dalteparina 15.000 UI<br>200 UI/kg al día durante el primer mes | Diferencia régimen Dalteparina - Apixaban en 6 meses |
| Coste envase (PVP)  | 90,86 €   | 48,14 €                                   | 56,45 €   |  |
| Unidades por envase   | 60  | 5   | 5   |  |
| Coste unitario  | 1,5 €   | 9,6 €                                     | 11,3 €  |  |
| Coste el primer mes   | 113 €   |   | 339 €   |  |
| Coste los 6 meses   | 568 €   | 1.183 €                                   |   |  |
| Para los cálculos de dosis de Dalteparina se supone un paciente tipo de 70 Kg de peso. El régimen utilizado es 200 UI/Kg/día el primer mes y 150 UI/Kg/día los siguientes, se ajusta según ficha técnica a 15.000 UI/día y 12.500 UI/día respectivamente. |   |   |   |  |