



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE
EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

EDOXABÁN

Nombre comercial y presentaciones	▼ LIXIANA® (Daiichi Sankyo) 15 mg, 10 comprimidos (29,04€) 30 mg, 28 comprimidos (81,3€) 60 mg, 28 comprimidos (81,3€)
Excipiente declaración obligatoria	Manitol (E-421) y almidón pregelatinizado
Condiciones de dispensación	Receta médica. Visado de Inspección
Fecha de evaluación	Septiembre 2016
Fecha de comercialización	Agosto 2016
Procedimiento de autorización	Centralizado

INDICACIONES¹

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FA no valvular 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.

Otras indicaciones (no financiadas): tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) y prevención de las recurrencias de la TVP y la EP en adultos.

CONTRAINDICACIONES¹

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No contiene lactosa.
- Sangrado activo clínicamente significativo.
- Hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante.
- Lesión o enfermedad con un riesgo significativo de sangrado mayor.
- Hipertensión grave no controlada.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante como heparinas, derivados de heparinas (fondaparinux) o anticoagulantes orales; excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante oral o cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter central venoso o arterial.
- Embarazo y lactancia.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Edoxabán es un inhibidor directo, reversible y altamente selectivo del factor Xa de la cascada de la coagulación. La inhibición del factor Xa reduce la producción de trombina y previene la formación de trombos.

FARMACOCINÉTICA¹

Edoxabán se absorbe rápidamente tras la administración oral alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1-2 h. La biodisponibilidad es de aproximadamente el 62%. La ingesta de alimentos no afecta el grado de exposición al fármaco por lo que puede tomarse con o sin comida.

La unión a las proteínas plasmáticas es del 55%. Se metaboliza mínimamente (< 10%) por hidrólisis mediada por una carboxilesterasa, conjugación y oxidación por el CYP 3A4/5. Edoxabán es sustrato de la glicoproteína P.

Presenta un aclaramiento total estimado de 22 l/h y una semivida aproximada de 10-14 h. Un 50% del fármaco se excreta inalterado por vía renal. La excreción biliar, la intestinal y el pequeño metabolismo representan el resto del aclaramiento.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada de edoxabán es de **60 mg** administrados por vía oral una vez al día.

Se recomienda reducir la dosis de edoxabán a **30 mg al día** en pacientes con una o más de las siguientes características: insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina entre 15-50 ml/min), peso corporal \leq 60 kg y/o tratamiento concomitante con inhibidores de la glicoproteína P (ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol).

La dosis de **15 mg al día** está indicada únicamente durante el proceso de cambio de edoxabán 30 mg a antagonistas de la vitamina K, una situación poco habitual en práctica clínica. No debe usarse en monoterapia ya que es menos eficaz.

EVIDENCIA DISPONIBLE

Los datos sobre la eficacia y la seguridad de edoxabán en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular y al menos un factor de riesgo proceden principalmente del estudio principal ENGAGE AF-TIMI 48^{2,3}. El estudio ENGAGE AF-TIMI 48 es un ensayo clínico fase III que compara la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosis de edoxabán respecto a warfarina en pacientes con FA y riesgo moderado-alto de ictus (Tabla 1).

Tabla 1. Características del estudio ENGAGE AF-TIMI 48.

Estudio	Giugliano RP, <i>et al.</i> 2013 (ref. 3)
Diseño	ECA fase III, DC, multicéntrico, con control activo y tres grupos paralelos. Ensayo de no inferioridad (<i>extremo superior IC97,5% para el HR < 1,38</i>)
Duración	2,8 años de seguimiento
Población	21.105 pacientes ≥ 21 años con FA no valvular y con CHADS ₂ ≥ 2
Grupo intervención	Dosis altas EDO EDO 60 mg OD (dosis reducida: 30 mg OD*) Dosis bajas EDO EDO 30 mg OD (dosis reducida: 15 mg OD*)
Grupo control	WA (dosis ajustada, INR 2-3)**
Variable principal de resultado	<u>Eficacia</u> : incidencia de ictus y embolia sistémica <u>Seguridad</u> : incidencia de hemorragia mayor

ECA = ensayo clínico aleatorizado; DC = doble ciego; HR = *hazard ratio*; FA = fibrilación auricular; CHADS₂ = escala de evaluación del riesgo trombótico; EDO = edoxabán; OD = una vez al día; WA = warfarina; INR = cociente internacional normalizado. *Se redujo la dosis en pacientes con una o más de las siguientes características: insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina = 30-50 ml/min), peso corporal ≤ 60 kg, tratamiento concomitante con inhibidores de la glicoproteína P (verapamilo, quinidina, dronedarona). **El INR se midió al menos de forma mensual.

No existen estudios que comparen directamente los ACOD entre sí (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán). Se han identificado cuatro metaanálisis que comparan su eficacia y seguridad⁴⁻⁷. Sin embargo, las diferencias metodológicas entre los estudios principales que comparan cada uno de ellos con warfarina hacen que sea difícil hacer comparaciones indirectas adecuadas.

EFICACIA CLÍNICA

Eficacia de edoxabán respecto AVK

En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48³ se incluyeron 21.105 pacientes con FA no valvular y riesgo moderado-alto de ictus (CHADS₂ ≥ 2). De éstos, 21.026 (99,6%) recibieron al menos una dosis del fármaco (población por intención de tratar modificado-ITTm) y 20.970 (99,3%) recibieron alguna dosis sin presentar ninguna desviación del protocolo (población por protocolo-PP). Las características basales y demográficas de los pacientes están bien balanceadas entre los tres grupos de tratamiento (Tabla 2).

Al inicio del estudio, en un 25,3% de los pacientes se redujo según el protocolo la dosis de edoxabán (o de placebo en los aleatorizados a recibir warfarina), con tasas similares entre los tres grupos. Después de la aleatorización, se redujo la dosis en

un 7,1% de los pacientes y se aumentó en un 1,2%³.

Tabla 2. Características basales de la población.

Característica	Dosis altas edoxabán (N=7.035)	Dosis bajas edoxabán (N=7.034)	Warfarina (N=7.036)
Mediana de edad	72 años	72 años	72 años
% de hombres	62,1%	61,2%	62,5%
<i>Región geográfica</i>			
América del Norte	22,2%	22,2%	22,2%
América Latina	12,6%	12,6%	12,6%
Europa occidental	15,3%	15,3%	15,3%
Europa del este	33,9%	33,8%	33,8%
Asia y Sud África	16%	16%	16%
CHADS ₂	2,8±1	2,8±1	2,8±1
<i>Factores de riesgo</i>			
Edad ≥ 75 años	40,5%	39,9%	40,1%
Antecedentes de ictus o AIT	28,1%	28,5%	28,3%
ICC	58,2%	56,6%	57,5%
Diabetes mellitus	36,4%	36,2%	35,8%
HTA	93,7%	93,5%	93,6%
CICr ≤ 50 mL/min	19,6%	19%	19,3%
Peso ≤ 60 Kg	9,7%	9,9%	10%
Uso de verapamilo o quinidina*	3,7%	3,7%	3,5%
Uso previo AVK durante ≥ 60 días	58,8%	59,2%	58,8%

AIT = accidente isquémico transitorio; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva; HTA = hipertensión; CICr = aclaramiento de creatinina. *No se incluye dronedarona ya que inicialmente no constaba en el protocolo.

La mediana de edad fue de 72 años con un 40% de pacientes ≥ 75 años y un 17% ≥ 80 años. El valor medio en la escala CHADS₂ fue de 2,8 puntos, con un 53% de pacientes con valores ≥ 3. No se incluyeron pacientes con puntuaciones entre 0 y 1.

A pesar de no estar incluidos en el estudio principal los pacientes con riesgo bajo de ictus según la escala CHADS₂, la indicación recogida en ficha técnica sí que contempla el tratamiento con edoxabán en este grupo de pacientes. El *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) de la EMA concluyó que, aunque se desconoce si el efecto de edoxabán difiere del de la warfarina en este subgrupo de pacientes, la extrapolación de la indicación era aceptable tal y como se había hecho con el resto de ACOD aprobados anteriormente⁸.

La variable principal de eficacia es una variable compuesta que mide la aparición de ictus (isquémico o hemorrágico) o embolismo sistémico, igual a la del resto de ACOD. En la guía de investigación clínica para fármacos utilizados en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular vigente desde el año 2014, la EMA recomienda no incluir los ictus hemorrágicos en la variable principal de eficacia y contabilizarlos en la variable de seguridad como hemorragias mayores⁹. En la tabla de resultados (Tabla 3) se presentan los datos de la variable principal definida en el estudio y de la recomendada por la EMA².

El análisis de la variable principal de eficacia se realizó en la población ITTm. Para seguir las recomendaciones, se realizó también un análisis en la población PP en la variable propuesta por la EMA⁹. El criterio de no inferioridad establecido fue que el límite superior de la HR del IC 97,5% fuese inferior a 1,38. Este valor es similar al utilizado en el estudio ARISTOTLE (apixabán) y más estricto que el utilizado en los estudios ROCKET-AF (rivaroxabán) y RE-LY (dabigatrán)¹⁰⁻¹². En caso de demostrar la no inferioridad de edoxabán respecto a warfarina, estaba contemplado el análisis de superioridad (ITT).

Ambos regímenes de edoxabán mostraron la no inferioridad respecto a la warfarina en la variable principal que incluye ictus isquémico, ictus hemorrágico o embolia sistémica. Sin embargo, en la variable de eficacia recomendada por la EMA (ictus isquémico o embolia sistémica) únicamente se demuestra la no inferioridad en el grupo de edoxabán a dosis altas. No se demostró la superioridad de edoxabán respecto warfarina. Ver tabla 3.

Tabla 3. Resultados de la variable principal de eficacia del estudio ENGAGE AF-TIMI 48².

Warfarina		Edoxabán dosis altas		Edoxabán dosis altas vs warfarina		Edoxabán dosis bajas [†]		Edoxabán dosis bajas vs warfarina	
N eventos	% pa/año	N eventos	% pa/año	HR [IC]	p	N eventos	% pa/año	HR [IC]	p
ANÁLISIS DE NO INFERIORIDAD									
Variable principal: ictus (isquémico o hemorrágico) o embolia sistémica (población ITTm, periodo de tratamiento)									
232/7012 3,3%	1,5%	182/7012 2,6%	1,18%	0,79 [IC97,5% 0,63 a 0,99]	p _{NI} <0,0001	253/7002 3,6%	1,61%	1,07 [IC97,5%: 0,87 a 1,31]	p _{NI} =0,006
Variable principal modificada*: ictus isquémico o embolia sistémica (población PP, periodo de tratamiento)									
157/6993 2,2%	1,01%	143/6995 2%	0,93%	0,92 [IC95% 0,73 a 1,15]	ND	235/6982 3,4%	1,49%	1,47 [IC95%: 1,20 a 1,80]	ND [†]
ANÁLISIS DE SUPERIORIDAD									
Variable principal: ictus (isquémico o hemorrágico) o embolia sistémica (población ITT, periodo de estudio)									
337/7036 4,8%	1,8%	296/7035 4,2%	1,57%	0,87 [IC99% 0,71 a 1,07]	p _S =0,08	383/7034 5,4%	2,04%	1,13 [IC99%: 0,93 a 1,37]	p _S =0,10
Variable principal modificada*: ictus isquémico o embolia sistémica (población ITT, periodo de estudio)									
255/7036 3,6%	1,36%	251/7035 3,6%	1,33%	0,98 [IC99% 0,78 a 1,23]	p _S =0,79	356/7034 5,1%	1,89%	1,39 [IC99%: 1,12 a 1,72]	p _S <0,0001

Pa: pacientes; NI: no inferioridad; S: superioridad; ND: no disponible. *Variable y tipo de análisis recomendado por la EMA en la guía de desarrollo clínico de fármacos anticoagulantes en el tratamiento de la fibrilación auricular⁹. †En la variable recomendada por la EMA, no se demuestra la no inferioridad de edoxabán a dosis bajas respecto warfarina ya que el límite superior del intervalo de confianza es > 1,38. †Regimen de dosis (30 mg con ajuste a 15 mg según las características del paciente) no aprobado por la EMA.

En la tabla 4 se presentan los resultados de las principales variables secundarias únicamente para el régimen posológico de edoxabán a dosis altas ya que es el único que está aprobado. Los resultados muestran que el beneficio observado con edoxabán se debe principalmente a una reducción en el número de ictus hemorrágicos.

Tabla 4: Resultados de las variables secundarias del estudio ENGAGE AF-TIMI 48.

Variable	Warfarina		Edoxabán dosis altas		HR [IC95%]	p
	N evento	% pa/año	N evento	% pa/año		
Componentes de la variable principal						
Ictus isquémico	235	1,25%	236	1,25%	1 (0,83 a 1,19)	0,97
Ictus hemorrágico	90	0,47%	49	0,26%	0,54 (0,38 a 0,77)	<0,001
Embolia sistémica	23	0,12%	15	0,08%	0,65 (0,34 a 1,24)	0,19
Variables secundarias						
Ictus, embolia sistémica o muerte CV	831	4,43%	728	3,85%	0,87 (0,78 a 0,96)	0,005
MACE	926	4,98%	827	4,41%	0,88 (0,81 a 0,97)	0,01
Muerte por causas CV	611	3,17%	530	2,74%	0,86 (0,77 a 0,97)	0,013
Muerte por cualquier causa	839	4,35%	773	3,99%	0,92 (0,83 a 1,01)	0,08
Beneficio clínico (ictus, embolia sistémica, hemorragia mayor o muerte)	1.462	8,11%	1.323	7,26%	0,89 (0,83 a 0,96)	0,003

Pa: pacientes; CV: cardiovascular; MACE: eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, ictus, embolia sistémica o muerte por causas CV incluidas las hemorragias).

En el grupo de warfarina, la mediana de tiempo en rango terapéutico (TRT) calculado por el método de Rosendaal fue del 68,4%. Un 83,1% de los pacientes mantuvieron el INR entre 1,8-3,2 durante el periodo de tratamiento. El control del INR en este estudio fue mejor al observado en los estudios con el resto de ACOD¹⁰⁻¹². Cuando se analizaron los resultados en función del TRT según centros, la diferencia en la reducción de ictus y embolia sistémica con edoxabán respecto a warfarina disminuye a medida que mejora el control del INR en el grupo de warfarina.

Los resultados observados en los análisis de subgrupos en la variable principal, que incluye también los ictus hemorrágicos, son consistentes con el efecto de edoxabán. Sin embargo, hay que destacar dos situaciones concretas:

- **Análisis según región geográfica:** en el subgrupo de pacientes de Europa occidental la eficacia fue inferior con una HR de 1,47 [IC95%: 0,89 a 2,45]. La mortalidad CV y por cualquier causa fue similar en ambos grupos.
- **Análisis según función renal:** en el análisis predefinido en función de si los pacientes tenían un ClCr > o ≤ a 50 ml/min no se observaron diferencias. Sin embargo, en un análisis post-hoc se detectó una marcada interacción (p=0,0002) entre aumento del aclaramiento de creatinina y el riesgo de ictus y embolia sistémica con edoxabán 60 mg respecto a warfarina. La eficacia de edoxabán en el subgrupo de pacientes con función renal normal (ClCr ≥ 80 ml/min) fue menor que la de warfarina (HR 1,41 [IC95%: 0,97 a 2,06]).

Análisis del estudio

En general, el diseño del estudio ENGAGE AF-TIMI 48 se considera adecuado. Sin embargo, hay algunos aspectos que es importante destacar ya que pueden afectar a la validez del estudio y a la aplicabilidad a la población de nuestro entorno.

A pesar de que un 34,5% de los pacientes abandonaron el tratamiento, en la publicación del estudio se describe una única pérdida de seguimiento en el grupo de edoxabán 30 mg³. No obstante, recientemente se ha publicado una editorial que cuestiona el método que se utiliza para tratar los datos que faltan y contabilizar las pérdidas de seguimiento. Según los autores de esta editorial, el porcentaje de seguimiento incompleto en el estudio ENGAGE-AF fue del 10%, muy superior al publicado^{13,14}. Los autores consideran que se debería revisar el método utilizado para determinar los sujetos que se consideran perdidos, especialmente en estudios con altas tasas de discontinuación del tratamiento.

La población incluida se considera representativa de la población candidata a recibir el tratamiento. En los análisis de subgrupos, y teniendo en cuenta las limitaciones de estos para sacar conclusiones, destaca un menor efecto de edoxabán en la población de Europa occidental y en los pacientes con buena función renal.

Las diferencias por regiones geográficas no se consideraron concluyentes. La menor diferencia observada puede que se deba a un mejor control del INR en el grupo de warfarina en los centros europeos. En otras variables como la mortalidad, no se vieron estas diferencias por países.

Respecto a los indicios de disminución de eficacia en pacientes con función renal normal, el hecho de que la menor eficacia a medida que aumenta el aclaramiento de creatinina se acompañe también de un mejor perfil de seguridad con menos eventos hemorrágicos, junto con que edoxabán se elimina en gran medida por vía renal, sugieren que en este subgrupo de pacientes la dosificación estudiada pueda ser insuficiente. En base a estos datos, los revisores de la FDA propusieron no autorizar el edoxabán e instar a la compañía a que realizara otro estudio con dosis más altas o bien autorizarlo de forma restringida a pacientes con enfermedad renal leve-moderada. Finalmente la FDA lo autorizó sin restricción^{14,15}. Por su parte, la EMA solicitó a la compañía que añadiese en la ficha técnica un mensaje de precaución para pacientes con aclaramiento de creatinina elevado, remarcando que únicamente debe utilizarse edoxabán en estos pacientes tras una evaluación minuciosa del riesgo de acontecimientos tromboembólicos y de sangrado².

Eficacia de edoxabán respecto otros ACOD

Edoxabán no se ha comparado de forma directa con el resto de ACOD comercializados con anterioridad. Los metaanálisis identificados muestran que edoxabán a las dosis aprobadas tiene una eficacia en la reducción del ictus y la embolia sistémica similar al resto de ACOD. El único

que demostró reducir los ictus isquémicos respecto a warfarina, en un ensayo abierto, es dabigatrán a dosis altas. El perfil de seguridad respecto a las hemorragias mayores es similar al observado con apixabán y más favorable al de dabigatrán (dosis 150 mg/12 h) y rivaroxaban⁴⁻⁷.

Hay que tener en cuenta que hay algunas limitaciones importantes que dificultan el análisis comparativo entre ACOD. Los estudios principales que se incluyen en los metaanálisis difieren en algunos aspectos claves, como por ejemplo la población incluida (valor basal de CHADS₂), el diseño del estudio, la definición de las variables, la duración del estudio o el grado de control del INR en el grupo de warfarina. Esta heterogeneidad hace que no se pueda concluir que ACOD es mejor y que por tanto, la elección de uno u otro, debe basarse en las características del paciente y del fármaco.

SEGURIDAD

La seguridad de edoxabán se ha evaluado en 18.010 pacientes. La exposición media a las dosis aprobadas de edoxabán fue de 2,5 años entre los 7.012 pacientes del estudio ENGAGE AF-TIMI 48 (indicación FA) y de 251 días entre los 4.118 pacientes del estudio Hokusai-VTE (indicación TVP y EP)¹.

En el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 la proporción de pacientes que presentaron alguna evento adverso fue similar para edoxabán y warfarina (86,2% vs. 86,5%). Se observó un mayor número de reacciones adversas (RA) graves relacionadas con el fármaco en el grupo de warfarina (4,7% vs. 6,6%)².

Reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas como frecuentes en ficha técnica son: hemorragia gastrointestinal inferior y superior, hemorragia bucal y faríngea, hemorragia cutánea de tejidos blandos, hemorragia uretral, hemorragia vaginal (< 50 años), hemorragia en la zona de punción, epistaxis, anemia, náuseas, alteración de las pruebas de función hepática (bilirrubina y GGT), prurito y exantema¹.

La variable principal de seguridad evaluada en el ENGAGE AF-TIMI 48 fue la hemorragia mayor definida como: clínicamente evidente y acompañada por un descenso de hemoglobina de al menos 2 g/dl o por transfusión de al menos 2 concentrados de hematíes, o que se presenta en una localización crítica o con resultado de muerte. Edoxabán se asoció a una menor tasa de hemorragias graves que warfarina. Estos resultados fueron coincidentes con los observados para la mayoría de las variables de seguridad relacionadas con hemorragias excepto en las hemorragias gastrointestinales (Tabla 5 y Tabla de seguridad comparada)³. El régimen de edoxabán a dosis bajas produjo una menor tasa de hemorragias que el régimen a dosis altas; sin embargo, la menor eficacia en la prevención de eventos isquémicos hizo que la EMA considerara que la relación beneficio-riesgo de este régimen es desfavorable².

Tabla 5. Resultados de las variables de seguridad del estudio ENGAGE AF-TIMI 48.

Variable	Warfarina		Edoxabán dosis altas		HR [IC95%]	P
	N	% por año	N	% por año		
Hemorragia mayor	524/7012 7,5%	3,43%	418/7012 6%	2,75%	0,80 (0,71 a 0,91)	<0,001
Componentes de la variable hemorragia mayor						
Hemorragia fatal	59/7012 0,8%	0,38%	32/7012 0,5%	0,21%	0,55 (0,36 a 0,84)	0,006
Hemorragia en localizaciones críticas*	211/7012 3%	1,36%	108/7012 1,5%	0,70%	0,51 (0,41 a 0,65)	<0,001
Hemorragia con descenso de hemoglobina ≥ 2 g/dl.	327/7012 4,7%	2,13%	317/7012 4,5%	2,08%	0,98 (0,84 a 1,14)	0,78
Otras variables de hemorragias						
Hemorragia intracraneal mayor	132/7012 1,9%	0,85%	61/7012 0,87%	0,39%	0,47 (0,34 a 0,63)	<0,001
Hemorragia gastrointestinal mayor	190/7012 2,7%	1,23%	232/7012 3,3%	1,51%	1,23 (1,02 a 1,50)	0,03

*Localizaciones críticas: intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdica, intramuscular con síndrome compartimental (no se incluyen las gastrointestinales).

El beneficio de edoxabán en la reducción de hemorragias mayores se observa en los diferentes análisis de subgrupos y es especialmente marcado en pacientes con insuficiencia renal, edad > 75 años o peso < 60 kg. Es importante destacar que en los centros con mejor control del INR, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de hemorragias mayores entre los dos grupos aunque sí en la tasa de hemorragias intracraneales.

Respecto a otras reacciones adversas no relacionadas con las hemorragias, en general el perfil de seguridad fue comparable entre grupos. En el grupo de edoxabán se observó una mayor incidencia de anemia (4,2% vs. 2,9%) y de efectos adversos gastrointestinales, especialmente las náuseas (3,4% vs. 2,8%).

El tratamiento con edoxabán se asoció a un mayor número de alteraciones hepáticas. Debido al bajo número de casos, no se pudieron sacar conclusiones y la EMA decidió incluir la toxicidad hepática en el plan de gestión de riesgos. Edoxabán no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar pruebas de la función hepática y se recomienda monitorizarla de forma periódica en tratamientos superiores a 1 año.

Advertencias y precauciones^{1,16}

Interrupción del tratamiento con edoxabán en caso de cirugía u otros procedimientos invasivos

En caso de procedimientos quirúrgicos o invasivos es necesario interrumpir el tratamiento con edoxabán para reducir el riesgo de sangrado. Para determinar cuántos días antes hay que suspender el tratamiento, hay que tener en cuenta la función renal del paciente, y por tanto la semivida

del fármaco, y el riesgo de sangrado del procedimiento. Como mínimo hay que suspenderlo 24 horas antes de la intervención programada. A la hora de decidir si se debe retrasar un procedimiento, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención. Edoxabán se debe reiniciar lo más pronto posible, siempre que se haya establecido una hemostasia adecuada. Si no está disponible la vía oral, se debe contemplar la administración transitoria de un anticoagulante parenteral.

Manejo de la hemorragia¹

Debe recordarse que actualmente edoxabán no dispone de un antídoto específico. En caso de hemorragia potencialmente mortal que no se pueda controlar con medidas tales como transfusiones o hemostasia, la administración de un concentrado de complejo de protrombina de 4 factores a 50 UI/kg ha demostrado revertir los efectos de edoxabán 30 minutos después de finalizar la perfusión. A pesar que la experiencia clínica es limitada, se puede considerar la administración de factor VIIa recombinante.

Parámetros de coagulación del laboratorio¹

Aunque el tratamiento con edoxabán no requiere una monitorización rutinaria, se puede calcular el efecto en la anticoagulación mediante un ensayo anti-factor Xa que puede ayudar en la toma de decisiones clínicas en situaciones concretas, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia. Edoxabán prolonga las pruebas de coagulación convencionales.

Interacciones con alimentos y medicamentos¹

- **Inhibidores de la glicoproteína P:** ciclosporina, dronedarona, eritromicina y ketoconazol. La dosis de edoxabán debe reducirse a 30 mg/día.
- **Inductores de la glicoproteína P:** rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan, etc. Pueden disminuir la exposición a edoxabán por lo que deben usarse con precaución.
- **Ácido acetilsalicílico (AAS).** No se recomienda el uso simultáneo crónico de AAS 300 mg/día con edoxabán. La administración concomitante de dosis superiores a 100 mg/día de AAS debe realizarse bajo supervisión médica. La experiencia relativa al uso de edoxabán con terapia doble antiagregante o con fibrinolíticos es muy limitada.
- **AINE.** No se recomienda el uso crónico de AINE con edoxabán debido al aumento del riesgo de sangrado.

Uso en situaciones especiales¹

- **Pacientes de edad avanzada:** no es necesario ajustar la dosis. La administración conjunta de edoxabán y AAS debe realizarse con precaución debido al riesgo potencialmente mayor de sangrado.
- **Pacientes pediátricos:** no se ha establecido la eficacia y la seguridad de edoxabán en niños y adolescentes menores de 18 años.
- **Insuficiencia renal:** no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr > 50 ml/min). En insuficiencia renal moderada o grave (ClCr 15-50 ml/min), la dosis de edoxabán debe reducirse

a 30 mg al día y hay que tener en cuenta que la experiencia es muy limitada con ClCr entre 15-30 ml/min. No se recomienda el uso de edoxabán en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/min o en pacientes en diálisis.

- **Insuficiencia hepática:** edoxabán está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). En insuficiencia hepática leve o moderada no es necesario ningún ajuste de dosis, sin embargo, edoxabán debe utilizarse con precaución.
- **Embarazo y lactancia:** no hay datos sobre el uso por lo que el tratamiento con edoxabán está contraindicado.

Plan de gestión de riesgos²

El plan de gestión de riesgos de edoxabán incluye dos riesgos importantes identificados (hemorragia en tratamiento combinado con otros fármacos que aumentan el riesgo de hemorragia como AAS y AINE y riesgo de dosificación inapropiada con la dosis de 60 mg/día en los pacientes que requieren según ficha técnica una reducción de dosis a 30 mg/día) y dos riesgos importantes potenciales (disfunción hepática y disminución de eficacia en pacientes con ClCr elevado).

RECOMENDACIONES DE AGENCIAS EVALUADORAS

- **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE):** se recomienda como una opción más de tratamiento, junto con warfarina y el resto de ACOD, para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular con al menos un factor de riesgo (23/09/2015)¹⁷.
- **Scottish Medicines Consortium (SMC):** se acepta el uso de edoxabán para la indicación autorizada (pacientes con FA no valvular con al menos un factor de riesgo) (9/10/2015)¹⁸.
- **German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG):** considera que en determinadas situaciones en pacientes con FA no valvular, el tratamiento con edoxabán aporta beneficios clínicos significativos (28/10/2015)¹⁹.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)** ha actualizado las [recomendaciones de uso de los anticoagulantes orales directos](#) incluyendo a edoxabán. Según éstas, debería considerarse el uso de ACOD en pacientes con hipersensibilidad o contraindicación a AVK, antecedentes de hemorragia intracraneal, pacientes con ictus isquémico y riesgo elevado de hemorragia intracraneal, pacientes que padecen episodios tromboembólicos arteriales graves pese a un buen control del INR, pacientes en los que no es posible mantener un control del INR dentro del rango pese al buen cumplimiento o si existe imposibilidad de acceso al control del INR convencional⁸.

ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparadores: AVK (se extrapolan los resultados de warfarina a acenocumarol, el AVK mayoritariamente utilizado en nuestro medio) y los ACOD (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán).

Eficacia comparada

Edoxabán ha mostrado una eficacia similar a warfarina en la prevención del ictus o la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular y un riesgo tromboembólico moderado-alto (CHADS₂ ≥ 2). No hay diferencias en la prevención de eventos isquémicos. El efecto de edoxabán se debe principalmente a una reducción en el número de ictus hemorrágicos respecto a warfarina.

En el subgrupo de pacientes con ClCr ≥ 80 ml/min, y teniendo en cuenta las limitaciones de este tipo de análisis, se observó una tendencia a una menor eficacia de edoxabán en comparación con warfarina bien controlada. La ficha técnica del medicamento solo recomienda el uso en pacientes con ClCr elevado tras una evaluación minuciosa del balance beneficio-riesgo. Dado que el método utilizado para calcular la función renal durante el desarrollo clínico de edoxabán fue el de Cockcroft-Gault, se recomienda utilizar este método cuando se evalúe el ClCr antes y durante el tratamiento con edoxabán.

No hay estudios comparativos entre los diferentes ACOD. En comparaciones indirectas, y considerando sus limitaciones, edoxabán ha mostrado en general una eficacia similar al resto de ACOD comercializados. No obstante, al ser edoxabán el último que se ha comercializado, no dispone de experiencia clínica.

Conclusión: no inferior a los AVK; similar al resto de ACOD.

Seguridad comparada

Edoxabán se asoció a una menor tasa de hemorragias mayores que warfarina. En el subgrupo de pacientes con mejor control de INR, no se observó esta diferencia. Edoxabán redujo de forma clínicamente significativa el número de hemorragias intracraneales pero aumentó las hemorragias gastrointestinales.

Actualmente no existe antídoto para casos de anticoagulación excesiva con edoxabán y con el resto de inhibidores del factor Xa. Únicamente existe antídoto comercializado para dabigatrán, el idarucizumab. Tampoco existe ningún método validado para monitorizar la actividad anticoagulante de forma rutinaria.

A diferencia de los AVK, no se dispone de información a largo plazo sobre el perfil de seguridad. Se recomienda monitorizar de forma periódica la función hepática durante el tratamiento con edoxabán.

Su perfil de interacciones farmacológicas es más favorable que el de los AVK aunque no está exento. No tiene interacciones con la dieta.

Aunque la experiencia de uso es menor, la seguridad es comparable a la del resto de ACOD. Todos han mostrado una menor incidencia de hemorragias intracraneales respecto los AVK. Según la mayoría de metaanálisis, el perfil de hemorragias por edoxabán es similar al de apixabán y mejor al de dabigatrán a dosis altas y rivaroxabán. Sin embargo, las diferencias en las poblaciones incluidas en los estudios de cada ACOD hacen difícil esta comparación.

Conclusión: diferente a los AVK; similar al resto de ACOD.

Pauta comparada

Edoxabán se administra en una única toma diaria, igual que los AVK y rivaroxabán. Igual que el resto de ACOD, no necesita controles periódicos del INR con los ajustes de dosis correspondientes.

Debido a su menor semivida de eliminación, es importante que el paciente tenga una buena adherencia al tratamiento ya que el olvido de dosis puede afectar a la efectividad del tratamiento.

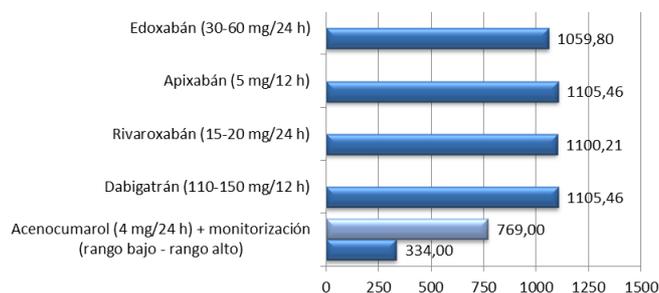
Conclusión: superior a los AVK, dabigatrán y apixabán; igual a rivaroxabán.

Coste comparado

El coste es superior al de los AVK (acenocumarol y warfarina). Respecto al del resto de ACOD (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán), el coste es similar (edoxabán tiene un coste un 4% menor).

Conclusión: superior a los AVK; similar al resto de ACOD.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO (€)



La monitorización del INR oscila entre 285-720 €/paciente/año en la CAPV. Bot Plus, diciembre 2016.

Al igual que el resto de anticoagulantes orales directos, edoxabán constituye una alternativa adecuada a los AVK en pacientes con hipersensibilidad o contraindicación específica a los AVK, en pacientes en tratamiento con AVK en los cuales no es posible mantener el control del INR dentro del rango terapéutico (2-3) a pesar de un buen cumplimiento y en pacientes en los cuales no hay posibilidad de realizar el control del INR.

En pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 80 ml/min hay indicios de que la eficacia de edoxabán podría ser menor que la de warfarina bien controlada, por lo que se recomienda valorar minuciosamente la relación beneficio-riesgo de este tratamiento anticoagulante en función del aclaramiento de creatinina*.

*Se recomienda utilizar el método de Cockcroft-Gault para evaluar el aclaramiento de creatinina antes y durante el tratamiento con edoxabán (<http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>).

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca crónica más frecuente^{20,21}. Se estima que afecta un 1,5-2% de la población general y la prevalencia aumenta con la edad, siendo en algunos estudios superior al 8% en mayores de 60 años^{20,22,23}. La FA provoca una alta morbilidad y mortalidad ya que los pacientes que sufren esta arritmia tienen un riesgo de ictus y otros eventos tromboembólicos cinco veces superior al de la población general. Además, la FA también se asocia con la insuficiencia cardíaca (IC), la disminución de la capacidad de ejercicio, la disminución de la calidad de vida y las hospitalizaciones^{16,20}.

El manejo de los pacientes con FA tiene como objetivo reducir los síntomas y prevenir las complicaciones graves asociadas a la misma. La prevención de las complicaciones tromboembólicas se basa en el tratamiento a largo plazo con anticoagulantes. La decisión de iniciar la terapia antitrombótica debe basarse en una valoración individualizada del riesgo tromboembólico y hemorrágico de cada paciente. Actualmente existe un consenso entre las diferentes guías de práctica clínica para anticoagular aquellos pacientes con una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 ^{8,20,21}. Esta escala contempla criterios adicionales para discriminar el riesgo embólico de los pacientes con puntuación CHADS₂ < 2 por lo que actualmente un mayor número de pacientes con riesgo bajo según la escala CHADS₂ reciben tratamiento anticoagulante.

Los AVK, warfarina y acenocumarol, han sido durante mucho tiempo la única opción de tratamiento anticoagulante oral. En los últimos años se han comercializado los ACOD. Hay tres ACOD autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con indicación en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular: un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y dos inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán y apixabán). Los AVK continúan siendo la primera opción terapéutica recomendada para pacientes con FA no valvular en el marco del Sistema Nacional de Salud. Los ACOD representan una alternativa en determinadas situaciones clínicas⁸.

Edoxabán es el tercer inhibidor directo del factor Xa comercializado en España. En el ensayo clínico principal ha mostrado una eficacia similar en la prevención de ictus o embolia sistémica y una reducción de las hemorragias graves frente al tratamiento con warfarina³. Al igual que el resto de ACOD, se ha asociado con menos hemorragias intracraneales que los AVK (3 hemorragias anuales menos por cada 1.000

pacientes europeos tratados en el estudio)². No obstante, el tratamiento con edoxabán se ha relacionado con un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal.

No existen estudios que comparen los ACOD entre sí y existen notables diferencias metodológicas entre los estudios que los comparan con AVK, lo que dificulta la posibilidad de hacer comparaciones indirectas adecuadas entre ellos. Las agencias evaluadoras los consideran alternativas terapéuticas válidas en esta indicación⁸. La experiencia de uso de edoxabán es menor que la de los otros ACOD.

Como todos los ACOD, edoxabán no requiere monitorización del INR, se utilizan dosis fijas, no se ve afectado por los alimentos y tiene un perfil de interacciones con fármacos, aunque no está exento, más favorable que los AVK. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no se dispone de ninguna variable analítica utilizada de manera rutinaria en la práctica clínica que nos permita conocer el grado de anticoagulación del paciente y que, dada su semivida más corta, la falta de adherencia podría causar una disminución de la efectividad del fármaco. En caso de hemorragia de momento no se dispone de ningún agente reversor específico; el concentrado de complejo protrombínico o el factor VIIa se utilizarán solo en caso de hemorragia significativa con amenaza vital.

Al igual que el resto de anticoagulantes orales directos, edoxabán constituye una alternativa adecuada a los AVK en pacientes que cumplen todos los criterios siguientes⁸:

- 1. Presencia de fibrilación auricular NO valvular con indicación de tratamiento anticoagulante.**
- 2. Ausencia de contraindicaciones generales para anticoagulación.**
- 3. Presencia de al menos una de las siguientes situaciones clínicas:**
 - a. Hipersensibilidad conocida o contraindicación específica al uso de acenocumarol o de warfarina.**
 - b. Antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC).**
 - c. Ictus isquémico con criterios de alto riesgo de HIC.**
 - d. Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR.**
 - e. Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico. Se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico sea inferior al 60%.**
- f. Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.**

En pacientes con aclaramiento de creatinina \geq 80 ml/min hay indicios de que la eficacia de edoxabán podría ser menor que la de warfarina bien controlada, por lo que se recomienda valorar minuciosamente la relación beneficio-riesgo de este tratamiento anticoagulante en función del aclaramiento de creatinina*.

*Se recomienda utilizar el método de Cockcroft-Gault para evaluar el aclaramiento de creatinina antes y durante el tratamiento con edoxabán (<http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>).

CONCLUSIONES

Edoxabán es el cuarto anticoagulante oral directo autorizado en España para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular. Es un inhibidor directo del factor Xa.

Edoxabán ha mostrado una eficacia similar a warfarina en una variable combinada compuesta por ictus isquémico, ictus hemorrágico y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular y un riesgo trombótico moderado-alto. No se observaron diferencias en la tasa de eventos isquémicos entre los dos grupos de tratamiento. No hay comparaciones directas entre edoxabán y otros anticoagulantes orales directos aprobados para la misma indicación (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán).

Edoxabán presenta un menor riesgo de hemorragias graves que warfarina. Esto se debe principalmente a una reducción en el número de hemorragias intracraneales. Edoxabán produce más hemorragias gastrointestinales. De momento no se dispone de un antídoto específico, lo que dificulta el manejo en caso de hemorragias o en situaciones de urgencia en que se requiera una intervención quirúrgica.

La pauta recomendada es de 60 mg una vez al día. Igual que los otros anticoagulantes orales directos, no necesita controles periódicos del INR ni los ajustes de dosis correspondientes.

La adherencia al tratamiento es un factor clave ya que al tener una semivida más corta que los AVK, el olvido de una dosis podría ocasionar una disminución de la efectividad.

Edoxabán constituye una alternativa adecuada a los AVK en pacientes con hipersensibilidad o contraindicación específica a los AVK, en pacientes en tratamiento con AVK en los cuales no es posible mantener el control del INR dentro del rango terapéutico (2-3) a pesar de un buen cumplimiento, en pacientes en los cuales no hay posibilidad de realizar el control del INR, en pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal, en ictus isquémico con alto riesgo de hemorragia intracraneal y cuando se produzcan episodios tromboembólicos arteriales graves con el INR en rango correcto. Sin embargo, **en pacientes con aclaramiento de creatinina \geq 80 ml/min hay indicios de menor eficacia con edoxabán que con warfarina bien controlada, por lo que se recomienda valorar minuciosamente la relación beneficio-riesgo de este tratamiento anticoagulante en función del aclaramiento de creatinina antes de iniciar tratamiento con edoxabán.**

FRASE RESUMEN: “Con el INR bien controlado, seguir con acenocumarol. En pacientes con función renal normal ClCr > 80 ml/min, hay indicios de menor eficacia con edoxabán que con warfarina bien controlada, por lo que se recomienda valorar minuciosamente la relación beneficio-riesgo de este tratamiento anticoagulante.”

CALIFICACIÓN: “APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS”



La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica de Lixiana® (Edoxabán). Laboratorio Daiichi Sankyo Europe GmbH. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS); 2015 [citado julio 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR Lixiana. EMEA/H/C/002629/0000. European Medicines Agency. April 2015 [citado julio 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002629/WC500189047.pdf
3. Giugliano R, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott J, Halperin A, Waldo M, Ezekowitz MD, Phil D, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Minggao S, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman Em, investigators ENGAGE-AF-TIMI 48. Edoxaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2093-104.
4. Fernandez MM, Wang J, Ye X, Kwong WJ, Sherif B, Hogue S, Sherrill B. Systematic review and network meta-analysis of the relative efficacy and safety of edoxabán versus other nonvitamin K antagonist oral anticoagulants among patients with nonvalvular atrial fibrillation and CHADS₂ ≥ 2. *SAGE Open Med* 2015; 3: 2050312115613350.
5. Lip GY, Mitchell SA, Liu X, Phatak H, Kachroo S, Batson S. Relative efficacy and safety of non-vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxabán in three patient subgroups. *Int J of Cardiol*. 2016; 204: 88-94.
6. 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 of Cardiol* 2015; 66: 466-74.
7. Verdecchia P, Angeli F, Bartolini C, Filippo V, Aita A, Giacomo L, Poltronieri C, Lip G, Reboli G. Safety and efficacy of non-vitamin K oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a Bayesian meta-analysis approach. *Exp Opin on Drug Safety* 2015; 14(1): 7-20.
8. 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. Informe de posicionamiento terapéutico UT_ACOD/V5/21112016; Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. 21 de noviembre de 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for prevention of stroke and systemic embolic events in patients with non-valvular atrial fibrillation. EMA/CHMP/341363/2014. European Medicines Agency. June 2014 [citado julio 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/07/WC500169918.pdf
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation (ARISTOTLE). *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
12. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12): 1139-51.
13. Marciniak TA, Cherepanov V, Golukhova E, Kim MH, Serebruanov V. Drug Discontinuation and Follow-up Rates in Oral Antithrombotic Trials. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):257-9.
14. Erviti J. Incertidumbres sobre los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular: Irregularidades y lagunas en su autorización. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 2016; Volumen 24, número 1.
15. Lawrence J, and Hung J. FDA Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. Edoxaban NDA 206316. Statistical Considerations, ENGAGE AF Trial. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM420704.pdf>
16. Arellano E y Escolar J. Anticoagulantes orales directos en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Butlletí d'Informació Terapèutica, CatSalut*. 2015; volum 26, número 9.
17. TA355. Edoxaban for preventing stroke and systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 09/2015 [citado 07/2016]. Disponible: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta355?unlid=80305033420165282924>
18. Edoxaban, 15, 30 and 60 mb tablet (Lixiana®). Daiichi Sankyo. No. (1095/15). Scottish Medicines Consortium (SMC); 2015 [citado 07/2016]. Disponible en: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1095_15_edoxaban_Lixiana_NVAF
19. Edoxaban: considerable added benefit for certain patients. Cologne (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2015 [citado 07/2016]. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/edoxaban-considerable-added-benefit-for-certain-patients.7001.html>
20. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2719-47.
21. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:e1-76.
22. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. *Estudio PREV-ICTUS. Rev Esp Cardiol*. 2007; 60: 616-24.
23. Gómez-Doblas J, Muñiz J, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67(4): 259-69.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Castilla y León, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Barrualde - Galdakao. Osakidetza.
- Karmele Benito del Valle. Médico de Familia. OSI Barakaldo-Sestao. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Bilbao-Basurto. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; OSI Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Barakaldo-Sestao. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Tolosaldea. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Servicio de Farmacia; OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Salud.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 246/2017

ISSN 2171-8954

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

TABLA DE SEGURIDAD COMPARADA

		EDOxabÁN (N=7.035)	WARFARINA - AVK (N=7.036)
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM	EA relacionados con el fármaco	28,2%	32,1%
	EA graves	4,7%	6,6%
TASA DE ABANDONOS	Abandonos por EA	15,1%	15%
LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA	Niños	No hay datos.	No hay datos.
	Ancianos	No es necesario ajuste de dosis. Precaución si tratamiento concomitante con AAS por mayor riesgo de sangrado.	Se recomienda mayor precaución y empezar el tratamiento con dosis más bajas.
	Embarazo y lactancia	Contraindicado.	Contraindicado durante el embarazo. Puede usarse en la lactancia.
	Comorbilidad	IH: Contraindicado en hepatopatía asociada a coagulopatía. No recomendado en insuficiencia hepática grave, precaución en moderada – leve. IR: Requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal moderada – grave (CICr 15 – 50 mL/min). No recomendado en enfermedad renal terminal y diálisis.	IH: Contraindicado en insuficiencia hepática grave, precaución en moderada. IR: Contraindicado en insuficiencia renal grave siempre que el riesgo hemorrágico supere el riesgo trombótico. Precaución en insuficiencia renal moderada.
INTERACCIONES	Impacto sobre la salud	Fármacos que afectan a la coagulación: otros anticoagulantes, trombolíticos, antiplaquetarios y AINEs. Aumento del riesgo de sangrado.	Fármacos que afectan a la coagulación: otros anticoagulantes, trombolíticos, antiplaquetarios y AINEs. Aumento del riesgo de sangrado.
		Inhibidores e inductores de la glicoproteína p. Se recomienda reducir la dosis durante el tratamiento concomitante con ciclosporina, dronedarona, eritromicina y ketoconazol.	Múltiples fármacos. Control de las interacciones mediante el INR.
		No interacciones con alimentos.	Interacciones con múltiples alimentos.
EFFECTO DE CLASE	SI/NO	Hemorragias No dispone de antídoto actualmente	Hemorragias Antídoto: Vitamina K
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN		No ajuste de dosis a 30 mg/día en pacientes con riesgo a mayor exposición. Utilización de la dosis de 30 mg/día en pacientes que no necesitan ajuste. Utilización de la dosis de 15 mg/día en monoterapia. Menor seguimiento de los pacientes al no requerir controles de coagulación.	Debidos a cambios frecuentes de dosis. Dosis variables.
PLAN DE RIESGO		SI	No descrito.

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Resultados**	Comentarios	Calidad del estudio Escala Jadad [#]
<p>Estudio ENGAGE AF TIMI 48</p> <p>Giugliano RP, et al. N Engl J Med 2013; 369(22): 2093-104³</p> <p>Número de registro Clinical trials: NCT00781391</p> <p>Código EPAR: EMA/321083/2015²</p> <p>Financiado por: Daiichi Sankyo Pharma Development</p>	<p>Diseño: ECA fase III, doble ciego, con doble enmascaramiento, internacional, multicéntrico, con control activo y tres grupos paralelos.</p> <p>Duración: 2.8 años de seguimiento (2.5 años de mediana de duración del tratamiento).</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia y la seguridad de dos regímenes de EDO respecto a WA en pacientes con FA no valvular y riesgo aumentado de ictus.</p> <p>Estudio de <u>no inferioridad</u> de ambas dosis de EDO respecto WA. No inferioridad si el límite superior de la HR del IC 97,5% es inferior a 1,38.</p> <p>Si se demuestra no inferioridad, análisis de superioridad de la dosis alta de EDO respecto WA.</p>	<p>Criterios de inclusión: pacientes ≥ 21 años con FA no valvular (paroxística, permanente o persistente) objetivada por ECG durante los 12 meses previos a la aleatorización con riesgo moderado-alto de ictus (CHADS₂ ≥ 2).</p> <p>Principales criterios de exclusión (25 en total): FA por causas reversibles; aclaramiento de creatinina < 30 ml/min; elevación persistente de los enzimas hepáticos; riesgo aumentado de hemorragias; antecedentes de HIC; doble terapia antiplaquetaria; estenosis mitral moderada – grave; portadores de válvulas cardíacas mecánicas; otras indicaciones para tratamiento anticoagulante; síndrome coronario agudo, revascularización miocárdica o ictus durante los 30 días previos a la aleatorización.</p>	<p>N aleatorizados = 21.105 Población ITTm = 21.026 Población PP = 20.970</p> <p>EDO 60 mg OD (dosis reducida*: 30 mg OD) N = 7.035 (7.012, 6.995)</p> <p>EDO 30 mg OD (dosis reducida*: 15 mg OD) N = 7.034 (7.002, 6.982)</p> <p>WA (dosis ajustada, INR 2-3) N = 7.036 (7.012, 6.993)</p>	<p>EFICACIA</p> <p>Variable principal: Incidencia combinada de ictus (isquémico y hemorrágico) y embolia sistémica</p> <p>Variables secundarias de interés - Mortalidad</p> <p>SEGURIDAD -Incidencia de hemorragias mayores (mortales, sintomáticas en áreas u órganos críticos, descenso de Hb≥2g/l o transfusión de 2 unidades sanguíneas) - Hemorragia intracraneal - Hemorragia gastrointestinal</p>	<p>EDO 60 mg OD vs WA: % anual: 1,18% vs 1,5% HR 0,79 (IC97,5% 0,63 a 0,99) p NI <0,0001 (ITTm)</p> <p>% anual: 1,57% vs 1,8% HR 0,87 (IC 97,5% 0,73 a 1,04) p S = 0,08 (ITT)</p> <p>EDO 60 mg OD vs WA: <u>mortalidad por cualquier causa</u> % anual: 3,99% vs 4,35% HR 0,92 (IC95% 0,83 a 1,01) p S = 0,08</p> <p>(diferencia en mortalidad CV del 0,43% anual, p S=0,013)</p> <p>EDO 60 mg OD vs WA: <u>hemorragia mayor</u> % anual: 2,75% vs 3,43% HR 0,80 (0,71 a 0,91) p S < 0,001</p> <p>Reducción de hemorragia intracraneal (-0,5% anual) pero aumento de hemorragia GI (+0,3% anual)</p>	<p>Tipo de análisis: análisis de no inferioridad por ITTm. Se realizó análisis de sensibilidad PP. El análisis de superioridad se realizó en la población ITT.</p> <p>Comparador: adecuado. Los antagonistas de la vitamina K son el tratamiento de elección de la FA no valvular.</p> <p>Variables: adecuadas. La EMA recomienda no incluir los ictus hemorrágicos en la variable de eficacia. Se realizaron análisis de sensibilidad excluyendo los ictus hemorrágicos de la variable principal de eficacia.</p>	<p>Total: 5 puntos</p> <p>Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada:1 Enmascaramiento apropiado:1</p>

ECA = ensayo clínico aleatorizado; EDO = edoxabán; WA = warfarina; FA = fibrilación auricular; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; ECG = electrocardiograma; HIC = hemorragia intracraneal; ITTm = intención de tratar modificado (recibieron al menos una dosis del fármaco); NI = no inferioridad; S = superioridad; GI = gastrointestinal.

*Se redujo la dosis en pacientes con una o más de las siguientes características: insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina = 30 – 50 mL/min), peso corporal ≤ 60 Kg, tratamiento concomitante con inhibidores de la glicoproteína P (verapamilo, quinidina, dronedarona).

**Únicamente se presentan los resultados del régimen de dosis altas de edoxabán al ser el único aprobado por ficha técnica. La EMA consideró que el balance beneficio – riesgo del régimen a dosis bajas era desfavorable.

(#) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3.