

EDOXABÁN

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en FA no valvular

2017; (10)
<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2017-10>



<http://www.cadime.es>

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO	GRUPO TERAPÉUTICO
Edoxabán (DCI)	B01AF03 Otros agentes antitrombóticos
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	PRESENTACIONES
▼ Lixiana® (Daiichi Sankyo)	15 mg (10 comprimidos), 30 y 60 mg (28 comprimidos)
FECHA DE EVALUACIÓN	CONDICIONES DE DISPENSACIÓN
septiembre, 2017	Receta médica (requiere visado de inspección).

PUNTOS CLAVE

- El edoxabán es el cuarto anticoagulante oral directo (ACOD) autorizado en España para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV).
- La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. Se recomienda reducirla a 30 mg en pacientes con insuficiencia renal grave, peso <60kg, tratamiento concomitante con ciclosporina, dronedrona, eritromicina o ketoconazol.
- Igual que los otros ACOD, no necesita controles periódicos del INR ni ajustes de dosis en función de éste.
- Edoxabán ha mostrado una eficacia similar a warfarina (anticoagulante antivitamina K: AVK), en la variable 'ictus isquémico + ictus hemorrágico + embolia sistémica en pacientes con FANV y riesgo trombotico moderado/alto.
- En pacientes con aclaramiento de creatinina (CICr) ≥80 ml/min con buen control del INR, hay indicios de menor eficacia de edoxabán frente a warfarina, por lo que se recomienda valorar la relación beneficio/riesgo en función del CICr antes de iniciar tratamiento.
- Edoxabán presenta un menor riesgo de hemorragias graves que warfarina, principalmente por la reducción de hemorragias intracraneales; si bien, produce más hemorragias gastrointestinales.
- **Edoxabán es una alternativa adecuada a los AVK (acenocumarol y warfarina)** en pacientes con hipersensibilidad o contraindicación específica a los AVK; antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC); en ictus isquémicos con criterios de alto riesgo de HIC; cuando se produzcan episodios tromboembólicos arteriales graves con el INR en rango correcto; cuando no es posible mantener el control del INR dentro del rango terapéutico (2,0-3,0) con AVK a pesar del buen cumplimiento; y, en pacientes sin acceso al control del INR.



APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS

En pacientes con función renal normal, la eficacia de edoxabán puede ser menor a la de warfarina en pacientes con buen control del INR

QUÉ ES

Edoxabán es un inhibidor directo, reversible y selectivo del factor Xa de la coagulación. La inhibición del factor Xa reduce la producción de trombina y previene la formación de trombos. Se ha autorizado para la prevención del ictus y embolia sistémica en adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos) (1). Es el cuarto anticoagulante oral directo (ACOD) comercializado tras: [dabigatrán](#), [rivaroxabán](#) y [apixabán](#), y, al igual que éstos, no necesita controles periódicos del INR ni ajustes de dosis en función de éste. La pauta de edoxabán recomendada es 60 mg/día. Se recomienda reducir a 30 mg/día en pacientes con una o más de las siguientes características: CICr: 15-50 ml/min, peso corporal ≤60 kg y/o tratamiento concomitante con inhibidores de la glicoproteína P (ciclosporina, dronedrona, eritromicina o ketoconazol). No se recomienda su uso con CICr <15 ml/min, pacientes en diálisis o insuficiencia hepática grave (1,2).

PREVENCIÓN DEL ICTUS Y DE LA EMBOLIA SISTÉMICA EN FANV

La decisión de iniciar o no tratamiento antitrombotico se debe de tomar de forma individualizada a partir de la evaluación del riesgo trombotico y hemorrágico de cada paciente, siendo el instrumento más recomendado la escala CHA2DS2-VASc. Actualmente existe un consenso entre las diferentes guías para anticoagular a los pacientes con CHA2DS2-VASc ≥2 (2-4). Se recomienda iniciar el tratamiento con AVK (acenocumarol o warfarina), en dosis ajustadas para mantener el INR de 2,0 a 3,0, salvo que exista algún criterio que justifique iniciar el tratamiento con un ACOD. El tratamiento con AVK precisa monitorizar el INR, pero esto aporta información clínica relevante. [Ver algoritmo.](#)



Importante mejora terapéutica



Modesta mejora terapéutica



Aporta en situaciones concretas



No supone un avance terapéutico



No valorable: información insuficiente

Las Fichas de Evaluación de Medicamentos, editadas por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía. La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco. Para más información <http://www.cadime.es>

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

ISSN:2255-4491



EDOXABÁN FRENTE A SUS COMPARADORES EN PREVENCIÓN DEL ICTUS Y DE LA EMBOLIA SISTÉMICA EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

Comparadores de referencia	Anticoagulantes antivitaminas K (AVK): warfarina o acenocumarol	Otros ACOD: DABIGATRÁN, RIVAROXABÁN y APIXABÁN
Eficacia	Edoxabán no inferior a warfarina	Ausencia de ensayos comparativos
Seguridad	Edoxabán, igual que los otros ACOD, se ha asociado con menor riesgo de hemorragias intracraneales que los AVK; pero edoxabán se ha relacionado con mayor riesgo de hemorragias gastrointestinales.	Ausencia de ensayos comparativos
Pauta	Edoxabán no precisa controles periódicos de INR y los AVK sí	Similar
Coste	Edoxabán mayor que AVK	Edoxabán mayor que rivaroxabán; y, menor que dabigatrán y apixabán

EFICACIA

Los datos sobre la eficacia y la seguridad de edoxabán en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV y al menos un factor de riesgo, proceden principalmente del estudio principal ENGAGE AF-TIMI 48 (5,6). No se dispone de estudios que comparen directamente los ACOD (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) entre sí.

El estudio ENGAGE AF-TIMI 48 (N=21.105) es un ensayo fase III que compara la eficacia y la seguridad de edoxabán (30 y 60 mg/día) frente a warfarina en pacientes con FANV y riesgo moderado-alto de ictus (CHADS₂ ≥2) (5). Edoxabán fue no inferior a warfarina en la variable principal (ictus isquémico, ictus hemorrágico o embolia sistémica): HR=1,07 (IC97,5%: 0,87 a 1,31) y 0,79 (IC97,5%: 0,63 a 0,99), para 30 y 60 mg, respectivamente. No se demostró la superioridad de edoxabán respecto warfarina. En el análisis de subgrupos según la función renal, predefinido en función de si los pacientes tenían un CICr > 0 ≤ a 50 ml/min, no se observaron diferencias. Sin embargo, en un análisis *post-hoc* se vio que la eficacia de edoxabán en el subgrupo de pacientes con función renal normal (CICr ≥80 ml/min) fue menor (HR=1,41; IC95%: 0,97 a 2,06) (5,6).

SEGURIDAD

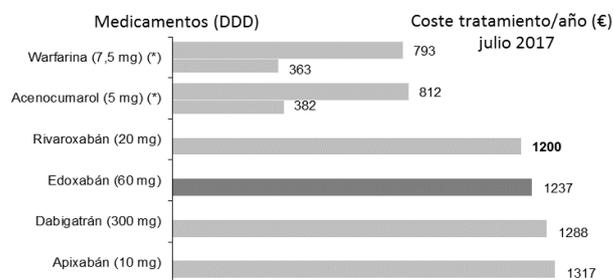
La seguridad de edoxabán se ha evaluado en 18.010 pacientes. En el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 la proporción de pacientes que presentaron algún evento adverso fue similar para edoxabán y warfarina (86,2% vs. 86,5%). Se observó un mayor número de reacciones adversas graves relacionadas con el fármaco en el grupo de warfarina (4,7% vs. 6,6%) (1).

Edoxabán (60 mg) se asoció a una menor tasa de hemorragias graves que warfarina (variable principal de seguridad): 2,75% al año y 3,43% al año, respectivamente: HR=0,80 (IC95%: 0,71 a 0,91).

Edoxabán redujo significativamente respecto a warfarina las hemorragias fatales: HR=0,55 (IC95%: 0,36 a 0,84), en localizaciones críticas: HR=0,51 (IC95%: 0,41 a 0,65) e intracraneales mayores: HR=0,47 (IC95%: 0,34 a 0,63). Por el contrario, produjo significativamente más hemorragias gastrointestinales mayores: HR=1,23 (IC95%: 1,02 a 1,50).

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.

COSTE



(*) asociando 320-375€ por determinación periódica del INR por paciente y año

Fuente de datos: Sistema de Información FARMA. Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Edoxabán ha mostrado una eficacia similar en la prevención de ictus o embolia sistémica y una reducción de las hemorragias graves frente a warfarina (5), pero la falta de adherencia puede disminuir su efectividad. 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) pero edoxabán se ha relacionado con un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal (6). En pacientes con CICr ≥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 edoxabán en función del aclaramiento de creatinina, recomendándose utilizar el método de Cockcroft-Gault para evaluar el aclaramiento de creatinina antes y durante el tratamiento.

Como todos los ACOD, edoxabán no requiere monitorización del INR, se utiliza a dosis fijas, no se ve afectado por los alimentos y tiene un perfil de interacciones con fármacos más favorable que los AVK, aunque no está exento de las mismas. 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. En caso de hemorragia, no se dispone de ningún agente reversor específico.

Todos los ACOD son alternativas terapéuticas válidas en la indicación para la que han sido aprobados y financiados. Teniendo en cuenta los criterios y recomendaciones generales de la AEMPS para el uso de ACOD en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV (2) y a la vista de las evidencias disponibles, edoxabán puede considerarse una **opción de tratamiento alternativo a los AVK** en pacientes con FANV con indicación de tratamiento anticoagulante con: hipersensibilidad conocida o contraindicación específica a los AVK; pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal; en ictus isquémicos con criterios de alto riesgo de hemorragia intracraneal; cuando se produzcan episodios tromboembólicos arteriales graves con el INR en rango correcto; cuando no es posible mantener el control del INR dentro del rango terapéutico (2,0-3,0) con AVK a pesar de un buen cumplimiento; y, en pacientes con imposibilidad de acceso al control del INR.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- [Ficha Técnica de Lixianar®](#) (edoxabán). 2015.
- 2- [AEMPS](#). Informe de Posicionamiento Terapéutico UT_ACOD/V5/21112016. 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. 2016.
- 3- Camm AJ 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.](#)
- 4- January CT 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.](#)
- 5- Giugliano R et al. Edoxaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. [N Engl J Med 2013; 369\(22\): 2093-104.](#)
- 6- [EMA](#). Assessment report Lixiana: Edoxaban. Procedure No. EMEA/H/C/002629/0000. 2015