

# Edoxaban

**Indicacions avaluades:** Prevenció de l'ictus i de l'embòlia sistèmica en pacients adults amb fibril·lació auricular no valvular amb almenys un factor de risc.

**Comparadors:** warfarina, acenocumarol, dabigatran, rivaroxaban, apixaban.

## Punts clau

- Edoxaban és el quart anticoagulant oral directe (ACOD) autoritzat a Espanya per a la prevenció de l'ictus i de l'embòlia sistèmica en pacients adults amb fibril·lació auricular no valvular. És un inhibidor directe del factor Xa.
- Edoxaban ha mostrat una eficàcia similar a warfarina en una variable combinada composta per ictus isquèmic, ictus hemorràgic i embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular i un risc trombotic moderat-alt. No es van observar diferències en la taxa d'esdeveniments isquèmics entre els dos grups de tractament.
- Edoxaban presenta un menor risc d'hemorràgies greus que warfarina. Això és degut principalment a una reducció en el nombre d'hemorràgies intracranials. Edoxaban produeix més hemorràgies gastrointestinals. Aquests resultats s'han de confirmar en condicions de pràctica clínica habitual.
- De moment, no es disposa d'un antídote específic, la qual cosa dificulta el maneig en cas d'hemorràgies o en situacions d'urgència en què es requereixi una intervenció quirúrgica.
- La pauta recomanada és de 60 mg una vegada al dia. La dosi s'ha de reduir a la meitat en pacients amb una o més de les característiques següents: insuficiència renal moderada-greu (CICr 15 – 50 mL/min), pes corporal ≤ 60 kg i/o tractament concomitant amb inhibidors de la glicoproteïna P (ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazole).
- La dosi comercialitzada de 15 mg només està indicada en el procés de canvi a un antagonista de la vitamina K (AVK). No s'ha d'utilitzar en monoteràpia, ja que pot donar lloc a una disminució de l'eficàcia.
- Igual que la resta d'ACOD, no necessita controls periòdics de l'INR ni els ajustaments de dosis corresponents. Aquest potencial avantatge té com a contrapartida el desconeixement del compliment terapèutic.
- L'adherència al tractament és un factor clau, ja que com que té una semivida més curta que els AVK, l'oblit d'una dosi podria ocasionar una disminució de l'efectivitat.
- No hi ha comparacions directes entre edoxaban i altres ACOD aprovats per a la mateixa indicació (dabigatran, rivaroxaban, apixaban).
- Edoxaban constitueix una alternativa adequada als AVK en pacients amb hipersensibilitat o contraindicació específica als AVK, en pacients en tractament amb AVK als quals no és possible mantenir el control de l'INR dins del rang terapèutic (2-3) malgrat un bon compliment i en pacients als quals no hi ha possibilitat de realitzar el control de l'INR.
- S'ha observat una tendència a una menor eficàcia d'edoxaban amb l'augment de l'aclariment de creatinina en comparació amb warfarina ben controlada. En funció de l'aclariment de creatinina, s'ha de realitzar una avaluació minuciosa del risc d'esdeveniments tromboembòlics i de sagnat del pacient abans d'iniciar edoxaban.

**Paraules clau:** fibril·lació auricular, edoxaban, antagonistes de la vitamina K, anticoagulants orals directes.

## INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN PHFAPC\*

### N. 1/2017

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS
Lixiana® 15 mg, 30 mg i 60 mg. 10 i 28 comprimits. Daiichi Sankyo
EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA
Mannitol, midó pregelatinitzat
CODI ATC
B01AF03
PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ
Centralitzat
DATA D'AUTORITZACIÓ
Juny 2015
CONDICIONS DE DISPENSACIÓ
Amb recepta mèdica. Validació sanitària
DATA D'AVALUACIÓ
Setembre 2016

\* Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut

## Lloc en la terapèutica

La fibril·lació auricular (FA) és l'arrítmia cardíaca crònica més freqüent.<sup>1,2</sup> S'estima que afecta un 1,5%-2% de la població general i la prevalença augmenta amb l'edat, i en alguns estudis és superior al 8% en majors de 60 anys.<sup>1,3,4</sup> L'FA provoca una alta morbiditat i mortalitat, ja que els pacients que pateixen aquesta arrítmia tenen un risc d'ictus i altres esdeveniments tromboembòlics cinc vegades superior al de la població general. A més, l'FA també s'associa amb la insuficiència cardíaca (IC), la disminució de la capacitat d'exercici, la disminució de la qualitat de vida i les hospitalitzacions.<sup>1,5</sup>

El maneig dels pacients amb FA té per objectiu reduir els símptomes i prevenir-ne les complicacions greus associades. La prevenció de les complicacions tromboembòliques es basa en el tractament a llarg termini amb anticoagulants. La decisió d'iniciar la teràpia antitrombòtica s'ha de basar en una valoració individualitzada del risc tromboembòlic i hemorràgic de cada pacient. Actualment, existeix un consens entre les diferents guies de pràctica clínica per anticoagular aquells pacients amb una puntuació CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> – VASc  $\geq$  2.<sup>1,2,6</sup> Aquesta escala preveu criteris addicionals per discriminar el risc embòlic dels pacients amb puntuació CHADS<sub>2</sub> < 2, per la qual cosa, actualment, un major nombre de pacients amb risc baix segons l'escala CHADS<sub>2</sub> reben tractament anticoagulant.

Els antagonistes de la vitamina K (AVK), warfarina i acenocumarol, han estat durant molt temps l'única opció de tractament anticoagulant oral. En els últims anys, s'han comercialitzat els anticoagulants orals directes (ACOD). Hi ha tres ACOD autoritzats per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) amb indicació en la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb FA no valvular: un inhibidor directe de la trombina (dabigatran) i dos inhibidors directes del factor Xa (rivaroxaban i apixaban). Els AVK continuen sent la primera opció terapèutica recomanada per a pacients amb FA no valvular en el marc del Sistema Nacional de Salut (SNS). Els ACOD representen una alternativa en determinades situacions clíniques.<sup>6</sup>

Edoxaban és el tercer inhibidor directe del factor Xa comercialitzat a Espanya. En l'assaig clínic principal ha mostrat una eficàcia similar en la prevenció d'ictus o embòlia sistèmica i una reducció de les hemorràgies greus comparat amb el tractament amb warfarina.<sup>7</sup> Com en la resta d'ACOD, s'ha associat amb menys hemorràgies intracranials que els AVK (3 hemorràgies anuals menys per cada 1.000 pacients europeus tractats en l'estudi).<sup>8</sup> No obstant això, el tractament amb edoxaban s'ha relacionat amb un risc més gran d'hemorràgia gastrointestinal.

No existeixen estudis que comparin els ACOD entre si i existeixen notables diferències metodològiques entre els estudis que els comparen amb AVK, la qual cosa dificulta la possibilitat de fer comparacions indirectes adequades entre ells. Les agències avaluadores els consideren alternatives terapèutiques vàlides en aquesta indicació.<sup>6</sup> L'experiència d'ús d'edoxaban és menor que la dels altres ACOD.

Com tots els ACOD, edoxaban no requereix monitoratge de l'INR, s'utilitzen dosis fixes, no es veu afectat pels aliments i té un perfil d'interaccions amb fàrmacs, encara que no n'està exempt, més favorable que els AVK. Tanmateix, cal tenir en compte que no es disposa de cap variable analítica utilitzada de manera rutinària a la pràctica clínica que ens permeti conèixer el grau d'anticoagulació del pacient i que, atesa la seva semivida més curta, la falta d'adherència podria causar una disminució de l'efectivitat del fàrmac. En cas d'hemorràgia, de moment, no es disposa de cap agent reversor específic; el concentrat de complex protrombínic o el factor VIIa s'utilitzaran només en cas d'hemorràgia significativa amb amenaça vital.

**Igual que la resta d'anticoagulants orals directes, edoxaban constitueix una alternativa adequada als AVK en pacients amb hipersensibilitat o contraindicació específica als AVK, en pacients en tractament amb AVK als quals no és possible mantenir el control de l'INR dins del rang terapèutic (2-3) malgrat un bon compliment i en pacients als quals no hi ha possibilitat de realitzar el control de l'INR.**

**En pacients amb aclariment de creatinina  $\geq$  80 mL/min hi ha indicis que l'eficàcia d'edoxaban podria ser menor que la de warfarina ben controlada, per la qual cosa es recomana valorar minuciosament la relació benefici-risc d'aquest tractament anticoagulant en funció de l'aclariment de creatinina.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Es recomana utilitzar el mètode de Cockcroft-Gault per avaluar l'aclariment de creatinina abans i durant el tractament amb edoxaban. Calculadora: <http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>

## Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

---

### Indicacions aprovades<sup>9</sup>

#### Indicació avaluada:

Prevenició de l'ictus i de l'embòlia sistèmica en pacients adults amb FA no valvular amb un o més factors de risc previs tals com insuficiència cardíaca congestiva, hipertensió, edat  $\geq 75$  anys, diabetis *mellitus*, ictus o atac isquèmic transitori.

#### Altres indicacions:

Tractament de la trombosi venosa profunda (TVP) i l'embòlia pulmonar (EP), i prevenició de les recurrències de la TVP i l'EP en adults (indicació no finançada per l'SNS).

### Mecanisme d'acció<sup>9</sup>

Edoxaban és un inhibidor directe, reversible i altament selectiu del factor Xa de la cascada de la coagulació. La inhibició del factor Xa redueix la producció de trombina i prevé la formació de trombes.

### Dades farmacocinètiques<sup>9</sup>

Edoxaban s'absorbeix ràpidament després de l'administració oral i assoleix concentracions plasmàtiques màximes en 1-2 hores. La biodisponibilitat és d'aproximadament el 62%. La ingesta d'aliments no afecta el grau d'exposició al fàrmac, per la qual cosa es pot prendre amb els àpats o fora dels àpats.

La unió a les proteïnes plasmàtiques és del 55%. Es metabolitza mínimament ( $< 10\%$ ) per hidròlisi originada per una carboxilesterasa, conjugació i oxidació pel CYP 3A4/5. Edoxaban és substrat de la glicoproteïna P.

Presenta un aclariment total estimat de 22 L/h i una semivida aproximada de 10-14 hores. Un 50% del fàrmac s'excreta inalterat per via renal. L'excreció biliar, la intestinal i el mínim metabolisme representen la resta de l'aclariment.

### Posologia i forma d'administració<sup>9</sup>

La dosi recomanada d'edoxaban és de 60 mg administrats per via oral una vegada al dia.

Es recomana reduir la dosi d'edoxaban a 30 mg al dia en pacients amb una o més de les característiques següents: insuficiència renal moderada o greu (aclariment de creatinina entre 15-50 mL/min), pes corporal  $\leq 60$  kg i/o tractament concomitant amb inhibidors de la glicoproteïna P (ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazole).

La dosi de 15 mg al dia està indicada únicament durant el procés de canvi d'edoxaban 30 mg a AVK, una situació poc habitual en pràctica clínica. No s'ha d'utilitzar en monoteràpia, ja que és menys eficaç.

## Evidència disponible

---

Les dades sobre l'eficàcia i la seguretat d'edoxaban en la prevenició de l'ictus i de l'embòlia sistèmica en pacients amb FA no valvular i almenys un factor de risc provenen principalment de l'estudi pivot ENGAGE AF-TIMI 48.<sup>7,8</sup>

L'estudi ENGAGE AF-TIMI 48 és un assaig clínic fase III que compara l'eficàcia i la seguretat de dos règims de dosi d'edoxaban respecte a warfarina en pacients amb FA i risc moderat-alt d'ictus (taula 1, annex 1).<sup>7</sup>

**Taula 1. Característiques de l'estudi ENGAGE AF-TIMI 48**

Estudi	Disseny	Durada	Població	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
<b>Estudi pivot</b>						
Giugliano RP, et al. 2013 <sup>7</sup>	ACA fase III, CD, multicèntric, amb control actiu i tres grups paral·lels.  Assaig de no inferioritat (extrem superior IC 97,5% per a l'HR < 1,38).	2,8 anys de seguiment.	21.105 pacients ≥ 21 anys amb FA no valvular i amb CHADS <sub>2</sub> ≥ 2.	<b>Dosis altes EDO</b> EDO 60 mg OD (dosi reduïda: 30 mg OD).*  <b>Dosis baixes EDO</b> EDO 30 mg OD (dosi reduïda: 15 mg OD).*	WA (dosi ajustada, INR 2-3).**	<u>Eficàcia</u> : incidència d'ictus i embòlia sistèmica.  <u>Seguretat</u> : incidència d'hemorràgia major.

**ACA**: assaig clínic aleatoritzat; **CD**: cegament doble; **CHADS<sub>2</sub>**: escala d'avaluació del risc trombòtic; **EDO**: edoxaban; **FA**: fibril·lació auricular; **HR**: *hazard ratio*; **INR**: quocient internacional normalitzat; **OD**: una vegada al dia; **WA**: warfarina.

\* Es va reduir la dosi en pacients amb una o més de les característiques següents: insuficiència renal moderada (aclarament de creatinina = 30-50 mL/min), pes corporal ≤ 60 kg, tractament concomitant amb inhibidors de la glicoproteïna P (verapamil, quinidina, dronedarona).

\*\* L'INR es va mesurar almenys de forma mensual.

No existeixen estudis que comparin directament els ACOD entre si (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban). S'han identificat quatre metanàlisis que comparen la seva eficàcia i seguretat.<sup>10, 11, 12, 13</sup> Tanmateix, les diferències metodològiques entre els estudis pivots que comparen cada un d'ells amb warfarina fan que sigui difícil fer comparacions indirectes adequades.

## Dades d'eficàcia

### Eficàcia d'edoxaban respecte a AVK

En l'estudi ENGAGE AF-TIMI 48<sup>7</sup> es van incloure 21.105 pacients amb FA no valvular i risc moderat-alt d'ictus (CHADS<sub>2</sub> ≥ 2). D'aquests, 21.026 (99,6%) van rebre almenys una dosi del fàrmac (població per intenció de tractar modificat [ITTm]) i 20.970 (99,3%) van rebre alguna dosi sense presentar cap desviació del protocol (població per protocol [PP]). Les característiques basals i demogràfiques dels pacients estan ben balancejades entre els tres grups de tractament (taula 2).

**Taula 2. Característiques basals de la població**

Característica	Dosis altes edoxaban (N = 7.035)	Dosis baixes edoxaban (N = 7.034)	Warfarina (N = 7.036)
Mitjana d'edat	72 anys	72 anys	72 anys
% d'homes	62,1%	61,2%	62,5%
<i>Regió geogràfica</i>			
Amèrica del Nord	22,2%	22,2%	22,2%
Amèrica Llatina	12,6%	12,6%	12,6%
Europa occidental	15,3%	15,3%	15,3%
Europa de l'Est	33,9%	33,8%	33,8%
Àsia i Sud-àfrica	16%	16%	16%
CHADS <sub>2</sub>	2,8 ± 1	2,8 ± 1	2,8 ± 1
<i>Factors de risc</i>			
Edat ≥ 75 anys	40,5%	39,9%	40,1%
Antecedents d'ictus o AIT	28,1%	28,5%	28,3%
ICC	58,2%	56,6%	57,5%
Diabetis <i>mellitus</i>	36,4%	36,2%	35,8%
HTA	93,7%	93,5%	93,6%
CICr ≤ 50 mL/min	19,6%	19%	19,3%
Pes ≤ 60 kg	9,7%	9,9%	10%
Ús de verapamil o quinidina*	3,7%	3,7%	3,5%
Ús previ AVK durant ≥ 60 dies	58,8%	59,2%	58,8%

**AIT**: accident isquèmic transitori; **CICr**: aclarament de creatinina; **HTA**: hipertensió; **ICC**: insuficiència cardíaca congestiva.

\* No s'inclou dronedarona perquè inicialment no constava en el protocol.

A l'inici de l'estudi, en un 25,3% dels pacients es va reduir segons el protocol la dosi d'edoxaban (o de placebo en els aleatoritzats a rebre warfarina), amb taxes similars entre els tres grups. Després de l'aleatorització, es va reduir la dosi en un 7,1% dels pacients i es va augmentar en un 1,2%.<sup>7</sup>

La mitjana d'edat va ser de 72 anys amb un 40% de pacients  $\geq 75$  anys i un 17%  $\geq 80$  anys. El valor mitjà en l'escala CHADS<sub>2</sub> va ser de 2,8 punts, amb un 53% de pacients amb valors  $\geq 3$ . No es van incloure pacients amb puntuacions entre 0 i 1.

Malgrat no estar inclosos en l'estudi pivot els pacients amb risc baix d'ictus segons l'escala CHADS<sub>2</sub>, la indicació recollida en la fitxa tècnica sí que preveu el tractament amb edoxaban en aquest grup de pacients. El Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de l'EMA va concloure que, encara que es desconeix si l'efecte d'edoxaban difereix del de la warfarina en aquest subgrup de pacients, l'extrapolació de la indicació era acceptable tal com s'havia fet amb la resta d'ACOD autoritzats anteriorment.<sup>6</sup>

La variable principal d'eficàcia és una variable composta que mesura l'aparició d'ictus (isquèmic o hemorràgic) o embolisme sistèmic, igual que la de la resta d'ACOD. A la guia de desenvolupament clínic per a fàrmacs utilitzats en la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb FA no valvular, vigent des de l'any 2014, l'EMA recomana no incloure els ictus hemorràgics en la variable principal d'eficàcia i comptabilitzar-los en la variable de seguretat com a hemorràgies majors.<sup>14</sup> A la taula de resultats (taula 3), es presenten les dades de la variable principal definida en l'estudi i de la recomanada per l'EMA.<sup>8</sup>

L'anàlisi de la variable principal d'eficàcia es va realitzar en la població ITTm. Per seguir les recomanacions, es va realitzar també una anàlisi a la població PP en la variable proposada per l'EMA.<sup>14</sup> El criteri de no inferioritat establert va ser que el límit superior de l'HR de l'IC 97,5% sigui inferior a 1,38. Aquest valor és similar a l'utilitzat en l'estudi ARISTOTLE (apixaban) i més estricte que l'utilitzat en els estudis ROCKET-AF (rivaroxaban) i RE-LY (dabigatran).<sup>15, 16, 17</sup> En cas de demostrar la no inferioritat d'edoxaban respecte a warfarina, estava prevista l'anàlisi de superioritat (ITT).

Ambdós règims d'edoxaban van mostrar la no inferioritat enfront de warfarina en la variable principal que inclou ictus isquèmic, ictus hemorràgic o embòlia sistèmica. Tanmateix, en la variable d'eficàcia recomanada per l'EMA (ictus isquèmic o embòlia sistèmica) únicament es demostra la no inferioritat en el grup d'edoxaban a dosis altes. No es va demostrar la superioritat d'edoxaban respecte a warfarina (taula 3).

A la taula 4, es presenten els resultats de les principals variables secundàries únicament per al règim posològic d'edoxaban a dosis altes, ja que és l'únic que està aprovat. Els resultats mostren que el benefici observat amb edoxaban és degut principalment a una reducció en el nombre d'ictus hemorràgics.

En el grup de warfarina, la mitjana de temps en rang terapèutic (TRT) calculat pel mètode de Rosendaal va ser del 68,4%. Un 83,1% dels pacients van mantenir l'INR entre 1,8-3,2 durant el període de tractament. El control de l'INR en aquest estudi va ser millor que l'observat en els estudis amb la resta d'ACOD.<sup>15, 16, 17</sup> Quan es van analitzar els resultats en funció del TRT segons els centres, la diferència en la reducció d'ictus i embòlia sistèmica amb edoxaban respecte a warfarina disminueix a mesura que millora el control de l'INR en el grup de warfarina.

Els resultats observats en les anàlisis de subgrups, per a la variable principal que inclou també els ictus hemorràgics, són consistents amb l'efecte d'edoxaban. No obstant això, cal destacar dues situacions concretes:

- Anàlisi segons la regió geogràfica: en el subgrup de pacients d'Europa occidental l'eficàcia va ser inferior, amb un HR d'1,47 (IC 95% 0,89 a 2,45). La mortalitat CV i per qualsevol causa va ser similar en ambdós grups.
- Anàlisi segons la funció renal: en l'anàlisi predefinida en funció de si els pacients tenien un CICr  $> 0 \leq a 50$  mL/min no es van observar diferències. Tanmateix, en una anàlisi *post hoc* es va detectar una marcada interacció ( $p = 0,0002$ ) entre l'augment de l'aclariment de creatinina i el risc d'ictus i embòlia sistèmica amb edoxaban 60 mg respecte a warfarina. L'eficàcia d'edoxaban en el subgrup de pacients amb funció renal normal (CICr  $\geq 80$  mL/min) va ser menor que la de warfarina (HR 1,41 [IC 95% 0,97 a 2,06]).

**Taula 3. Resultats de la variable principal d'eficàcia de l'estudi ENGAGE AF-TIMI 48**

Warfarina		Edoxaban dosis altes		Edoxaban dosis altes vs. warfarina		Edoxaban dosis baixes <sup>#</sup>		Edoxaban dosis baixes vs. warfarina	
N esdeveniments	% pa/any	N esdeveniments	% pa/any	HR (IC)	p	N esdeveniments	% pa/any	HR (IC)	p
<b>ANÀLISI DE NO INFERIORITAT</b>									
<b>Variable principal: ictus (isquèmic o hemorràgic) o embòlia sistèmica (població ITTm, període de tractament)</b>									
232/7.012 3,3%	1,5%	182/7.012 2,6%	1,18%	0,79 (IC 97,5% 0,63 a 0,99)	p <sub>NI</sub> < 0,0001	253/7.002 3,6%	1,61%	1,07 (IC 97,5% 0,87 a 1,31)	p <sub>NI</sub> = 0,006
<b>Variable principal modificada:* ictus isquèmic o embòlia sistèmica (població PP, període de tractament)</b>									
157/6.993 2,2%	1,01%	143/6.995 2%	0,93%	0,92 (IC 95% 0,73 a 1,15)	ND	235/6.982 3,4%	1,49%	1,47 (IC 95% 1,20 a 1,80)	ND <sup>†</sup>
<b>ANÀLISI DE SUPERIORITAT</b>									
<b>Variable principal: ictus (isquèmic o hemorràgic) o embòlia sistèmica (població ITT, període d'estudi)</b>									
337/7.036 4,8%	1,8%	296/7.035 4,2%	1,57%	0,87 (IC 99% 0,71 a 1,07)	p <sub>S</sub> = 0,08	383/7.034 5,4%	2,04%	1,13 (IC 99% 0,93 a 1,37)	p <sub>S</sub> = 0,10
<b>Variable principal modificada:* ictus isquèmic o embòlia sistèmica (població ITT, període d'estudi)</b>									
255/7.036 3,6%	1,36%	251/7.035 3,6%	1,33%	0,98 (IC 99% 0,78 a 1,23)	p <sub>S</sub> = 0,79	356/7.034 5,1%	1,89%	1,39 (IC 99% 1,12 a 1,72)	p <sub>S</sub> < 0,0001

ND: no disponible; NI: no inferioritat; pa: pacients; S: superioritat.

\* Variable i tipus d'anàlisi recomanats per l'EMA en la guia de desenvolupament clínic de fàrmacs anticoagulants en el tractament de la fibril·lació auricular.<sup>14</sup>

† En la variable recomanada per l'EMA, no es demostra la no inferioritat d'edoxaban a dosis baixes respecte a warfarina, ja que el límit superior de l'interval de confiança és > 1,38.

# Règim de dosi (30 mg amb ajustament a 15 mg segons les característiques del pacient) no aprovat per l'EMA.

**Taula 4. Resultats de les variables secundàries de l'estudi ENGAGE AF-TIMI 48**

Variable	Warfarina		Edoxaban dosis altes		HR (IC 95%)	p
	N esdeveniments	% pa/any	N esdeveniments	% pa/any		
<b>Components de la variable principal</b>						
Ictus isquèmic	235	1,25%	236	1,25%	1 (0,83 a 1,19)	0,97
Ictus hemorràgic	90	0,47%	49	0,26%	0,54 (0,38 a 0,77)	< 0,001
Embòlia sistèmica	23	0,12%	15	0,08%	0,65 (0,34 a 1,24)	0,19
<b>Variables secundàries</b>						
Ictus, embòlia sistèmica o mort 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
Mort per causes CV	611	3,17%	530	2,74%	0,86 (0,77 a 0,97)	0,013
Mort per qualsevol causa	839	4,35%	773	3,99%	0,92 (0,83 a 1,01)	0,08
Benefici clínic (ictus, embòlia sistèmica, hemorràgia major o mort)	1.462	8,11%	1.323	7,26%	0,89 (0,83 a 0,96)	0,003

CV: cardiovascular; MACE: esdeveniments cardiovasculars majors (infart de miocardi, ictus, embòlia sistèmica o mort per causes CV incloses les hemorràgies); pa: pacients.

#### Anàlisi de l'estudi

En general, el disseny de l'estudi ENGAGE AF-TIMI 48 es considera adequat. Tanmateix, hi ha alguns aspectes que és important destacar ja que poden afectar la validesa de l'estudi i l'aplicabilitat a la població del nostre entorn.



Malgrat que un 34,5% dels pacients van abandonar el tractament, a la publicació de l'estudi es descriu una única pèrdua de seguiment en el grup d'edoxaban 30 mg.<sup>7</sup> No obstant això, recentment s'ha publicat una editorial que qüestiona el mètode que s'utilitza per tractar les dades que falten i comptabilitzar les pèrdues de seguiment. Segons els autors d'aquesta editorial, el percentatge de seguiment incomplet en l'estudi ENGAGE AF-TIMI 48 va ser del 10%, molt superior al publicat.<sup>18 19</sup> Els autors consideren que s'hauria de revisar el mètode utilitzat per determinar els subjectes que es consideren perduts, especialment en estudis amb altes taxes de discontinuació del tractament.

La població inclosa es considera representativa de la població candidata a rebre el tractament. En les anàlisis de subgrups, i tenint en compte les limitacions d'aquestes per treure conclusions, destaca un menor efecte d'edoxaban en la població d'Europa occidental i en els pacients amb bona funció renal.

Les diferències per regions geogràfiques no es van considerar concloents. La menor diferència observada podria ser deguda a un millor control de l'INR en el grup de warfarina en els centres europeus. En altres variables com la mortalitat, no es van veure aquestes diferències per països.

Respecte als indicis de disminució d'eficàcia en pacients amb funció renal normal, el fet que la menor eficàcia a mesura que augmenta l'aclariment de creatinina vagi acompanyada també d'un millor perfil de seguretat amb menys esdeveniments hemorràgics, juntament amb el fet que edoxaban s'elimina en gran proporció per via renal, suggereixen que en aquest subgrup de pacients la dosificació estudiada pugui ser insuficient. En base a aquestes dades, els revisors de l'FDA van proposar no autoritzar l'edoxaban i instar la companyia que realitzés un altre estudi amb dosis més altes, o bé autoritzar-lo de forma restringida a pacients amb malaltia renal lleu-moderada. Finalment, l'FDA el va autoritzar sense restricció.<sup>19, 20</sup> Per la seva part, l'EMA va sol·licitar a la companyia que afegís a la fitxa tècnica un missatge de precaució per a pacients amb aclariment de creatinina elevat que remarqués que, únicament s'ha d'utilitzar edoxaban en aquests pacients després d'una avaluació minuciosa del risc d'esdeveniments tromboembòlics i de sagnat.<sup>8</sup>

### **Eficàcia d'edoxaban respecte a altres ACOD**

Edoxaban no s'ha comparat de forma directa amb la resta d'ACOD comercialitzats anteriorment. Les metanàlisis identificades mostren que edoxaban a les dosis aprovades té una eficàcia en la reducció de l'ictus i l'embòlia sistèmica similar a la resta d'ACOD. L'únic que va demostrar reduir els ictus isquèmics respecte a warfarina, en un assaig obert, és dabigatran a dosis altes. El perfil de seguretat pel que fa a les hemorràgies majors és similar a l'observat amb apixaban i més favorable al de dabigatran (dosi 150 mg/12 h) i rivaroxaban.<sup>10, 11, 12, 13</sup>

Cal tenir en compte que hi ha algunes limitacions importants que dificulten l'anàlisi comparativa entre ACOD. Els estudis pivots que s'inclouen en les metanàlisis difereixen en alguns aspectes clau, com per exemple la població inclosa (valor basal de CHADS<sub>2</sub>), el disseny de l'estudi, la definició de les variables, la durada de l'estudi o el grau de control de l'INR en el grup de warfarina. Aquesta heterogeneïtat fa que no es pugui concloure quin ACOD és millor i que, per tant, l'elecció d'un o un altre es basi en les característiques del pacient i del fàrmac.

### **Dades de seguretat**

La seguretat d'edoxaban s'ha avaluat en 18.010 pacients. L'exposició mitjana a les dosis aprovades d'edoxaban va ser de 2,5 anys entre els 7.012 pacients de l'estudi ENGAGE AF-TIMI 48 (indicació FA) i de 251 dies entre els 4.118 pacients de l'estudi Hokusai-VTE (indicació TVP i EP).<sup>9</sup>

En l'assaig ENGAGE AF-TIMI 48, la proporció de pacients que van presentar algun esdeveniment advers va ser similar per a edoxaban i warfarina (86,2% vs. 86,5%). Es va observar un major nombre de reaccions adverses (RA) greus relacionades amb el fàrmac en el grup de warfarina (4,7% vs. 6,6%).<sup>8</sup>

## Reaccions adverses

Les reaccions adverses descrites com a freqüents a la fitxa tècnica són: hemorràgia gastrointestinal inferior i superior, hemorràgia bucal i faringia, hemorràgia cutània de teixits tous, hemorràgia uretral, hemorràgia vaginal (< 50 anys), hemorràgia a la zona de punció, epistaxi, anèmia, nàusees, alteració de les proves de funció hepàtica (bilirubina i GGT), pruíja i exantema.<sup>9</sup>

La variable principal de seguretat avaluada en l'ENGAGE AF-TIMI 48 va ser l'hemorràgia major definida com a clínicament evident i acompanyada per un descens d'hemoglobina d'almenys 2 g/dL o per transfusió d'almenys 2 concentrats d'hematies, o que es presenta en una localització crítica o amb resultat de mort. Edoxaban es va associar amb una menor taxa d'hemorràgies greus que warfarina. Aquests resultats van ser coincidents amb els observats per a la majoria de les variables de seguretat relacionades amb hemorràgies, excepte en les hemorràgies gastrointestinals (taula 5 i annex II). El règim d'edoxaban a dosis baixes va provocar una menor taxa d'hemorràgies que el règim a dosis altes; tot i això, la menor eficàcia en la prevenció d'esdeveniments isquèmics va fer que l'EMA considerés que la relació benefici-risc d'aquest règim és desfavorable.

**Taula 5. Resultats de les variables de seguretat de l'estudi ENGAGE AF-TIMI 48**

Variable	Warfarina		Edoxaban dosis altes		HR (IC 95%)	p
	N	% per any	N	% per any		
Hemorràgia major	524/7.012 7,5%	3,43%	418/7.012 6%	2,75%	0,80 (0,71 a 0,91)	< 0,001
<b>Components de la variable d'hemorràgia major</b>						
Hemorràgia fatal	59/7.012 0,8%	0,38%	32/7.012 0,5%	0,21%	0,55 (0,36 a 0,84)	0,006
Hemorràgia en localitzacions crítiques*	211/7.012 3%	1,36%	108/7.012 1,5%	0,70%	0,51 (0,41 a 0,65)	< 0,001
Hemorràgia amb descens d'hemoglobina ≥ 2 g/dL	327/7.012 4,7%	2,13%	317/7.012 4,5%	2,08%	0,98 (0,84 a 1,14)	0,78
<b>Altres variables d'hemorràgies</b>						
Hemorràgia intracranial major	132/7.012 1,9%	0,85%	61/7.012 0,87%	0,39%	0,47 (0,34 a 0,63)	< 0,001
Hemorràgia gastrointestinal major	190/7.012 2,7%	1,23%	232/7.012 3,3%	1,51%	1,23 (1,02 a 1,50)	0,03

\* Localitzacions crítiques: intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericàrdica, intramuscular amb síndrome compartimental (no s'inclouen les gastrointestinals).

El benefici d'edoxaban en la reducció d'hemorràgies majors s'observa en les diferents anàlisis de subgrups i és especialment marcat en pacients amb insuficiència renal, edat > 75 anys o pes < 60 kg. És important destacar que en els centres amb millor control de l'INR, no es van observar diferències estadísticament significatives en la taxa d'hemorràgies majors entre els dos grups, encara que sí en la taxa d'hemorràgies intracranials.

Respecte a altres reaccions adverses no relacionades amb les hemorràgies, en general el perfil de seguretat va ser comparable entre grups. En el grup d'edoxaban es va observar una incidència superior d'anèmia (4,2% vs. 2,9%) i d'efectes adversos gastrointestinals, especialment les nàusees (3,4% vs. 2,8%).

El tractament amb edoxaban es va associar amb un major nombre d'alteracions hepàtiques. A causa del baix nombre de casos, no es van poder treure conclusions i l'EMA va decidir incloure la toxicitat hepàtica en el pla de gestió de riscos. Edoxaban no està recomanat en pacients amb insuficiència hepàtica greu i s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada. Abans d'iniciar el tractament, s'han de realitzar proves de la funció hepàtica i es recomana monitorar-la de forma periòdica en tractaments superiors a 1 any.

## Advertències i precaucions<sup>5,9</sup>

### Interrupció del tractament amb edoxaban en cas de cirurgia o d'altres procediments invasius

En cas de procediments quirúrgics o invasius és necessari interrompre el tractament amb edoxaban per reduir el risc de sagnat. Per determinar quants dies abans cal suspendre el tractament, cal tenir en compte la funció renal



del pacient i, per tant, la semivida del fàrmac, i el risc de sagnat del procediment. Com a mínim cal suspendre'l 24 hores abans de la intervenció programada. A l'hora de decidir si s'ha de retardar un procediment, s'ha d'avaluar l'augment del risc d'hemorràgia davant la urgència de la intervenció.

Edoxaban s'ha de reiniciar al més aviat possible, sempre que s'hagi establert una hemostàsia adequada. Si no està disponible la via oral, s'ha de preveure l'administració transitòria d'un anticoagulant parenteral.

#### Maneig de l'hemorràgia

Actualment, edoxaban no disposa d'un antídote específic. En cas d'hemorràgia potencialment mortal que no es pugui controlar amb mesures tals com transfusions o hemostàsia, l'administració d'un concentrat de complex de protrombina de 4 factors a 50 UI/kg ha demostrat revertir els efectes d'edoxaban 30 minuts després de finalitzar la perfusió. Tot i que l'experiència clínica és limitada, es pot considerar l'administració de factor VIIa recombinant.

#### Paràmetres de coagulació del laboratori

Encara que el tractament amb edoxaban no requereix un monitoratge rutinari, es pot calcular l'efecte en l'anticoagulació mitjançant un assaig antifactor Xa que pot ajudar a la presa de decisions clíniques en situacions concretes, com per exemple, en cas de sobredosi o cirurgia d'emergència. Edoxaban prolonga les proves de coagulació convencionals.

### **Contraindicacions<sup>9</sup>**

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients. No conté lactosa.
- Sagnat actiu clínicament significatiu.
- Hepatopatia associada a coagulopatia i a risc de sagnat clínicament rellevant.
- Lesió o malaltia amb un risc significatiu de sagnat major.
- Hipertensió greu no controlada.
- Tractament concomitant amb qualsevol altre anticoagulant com heparines, derivats d'heparines (fondaparinux) o anticoagulants orals; excepte sota les circumstàncies concretes de canvi de tractament anticoagulant oral o quan les heparines no fraccionades s'administrin a les dosis necessàries per mantenir la permeabilitat d'un catèter central venós o arterial.
- Embaràs i lactància.

### **Interaccions amb aliments i medicaments<sup>9</sup>**

- **Inhibidors de la glicoproteïna P:** ciclosporina, dronedarona, eritromicina i ketoconazole. La dosi d'edoxaban s'ha de reduir a 30 mg/dia.
- **Inductors de la glicoproteïna P:** rifampicina, fenitoïna, carbamazepina, fenobarbital, herba de Sant Joan, etc. Poden disminuir l'exposició a edoxaban, per la qual cosa s'han d'utilitzar amb precaució.
- **Àcid acetilsalicílic (AAS).** No es recomana l'ús simultani crònic d'AAS 300 mg/dia amb edoxaban. L'administració concomitant de dosis superiors a 100 mg/dia d'AAS s'ha de realitzar sota supervisió mèdica. L'experiència relativa a l'ús d'edoxaban amb teràpia doble antiagregant o amb fibrinolítics és molt limitada.
- **AINE.** No es recomana l'ús crònic d'AINE amb edoxaban a causa de l'augment del risc de sagnat.

### **Utilització en grups especials<sup>9</sup>**

**Pacients d'edat avançada:** no és necessari ajustar la dosi. L'administració conjunta d'edoxaban i AAS s'ha de realitzar amb precaució a causa del risc potencialment més alt de sagnat.

**Pacients pediàtrics:** no s'ha establert l'eficàcia i la seguretat d'edoxaban en nens i adolescents menors de 18 anys.

**Insuficiència renal:** no es requereix ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal lleu (ClCr > 50 mL/min). En insuficiència renal moderada o greu (ClCr 15 – 50 mL/min), la dosi d'edoxaban ha de reduir-se a 30 mg al dia i cal tenir en compte que l'experiència és molt limitada amb ClCr entre 15-30 mL/min. No es recomana l'ús d'edoxaban en pacients amb aclariment de creatinina < 15 mL/min ni en pacients en diàlisi.

**Insuficiència hepàtica:** edoxaban està contraindicat en pacients amb hepatopatia associada a coagulopatia i amb risc clínicament rellevant d'hemorràgia. No es recomana el seu ús en pacients amb insuficiència hepàtica

greu (Child-Pugh C). En insuficiència hepàtica lleu o moderada no és necessari cap ajustament de dosi. Tanmateix, edoxaban s'ha d'utilitzar amb precaució.

**Embaràs i lactància:** no hi ha dades sobre l'ús d'edoxaban en aquestes situacions, per la qual cosa el tractament amb edoxaban està contraindicat.

### Pla de gestió de riscos<sup>8</sup>

Tots els nous medicaments, en el moment de la seva comercialització, disposen de menys informació sobre la seva eficàcia i seguretat en condicions de pràctica clínica habitual respecte a altres alternatives. L'experiència d'ús a llarg termini és limitada i requereixen un seguiment rigorós fins a acumular més experiència. Per aquesta raó, l'EMA sol·licita establir un pla de gestió de riscos per a tots els nous fàrmacs autoritzats.

En el cas d'edoxaban, el pla de gestió de riscos inclou dos riscos importants identificats (hemorràgia en tractament combinat amb altres fàrmacs que augmenten el risc d'hemorràgia, com AAS i AINE, i risc de dosificació inapropiada amb la dosi de 60 mg/dia en els pacients que requereixen, segons la fitxa tècnica, una reducció de dosi a 30 mg/dia) i dos riscos importants potencials (disfunció hepàtica i disminució d'eficàcia en pacients amb aclariment de creatinina elevat).

## Costos

### Cost incremental

A les taules 6 i 7, es presenten els costos del tractament amb edoxaban davant dels costos dels AVK i la resta d'ACOD comercialitzats.

**Taula 6. Comparativa del cost del tractament avaluat davant dels AVK sense incloure el monitoratge de l'INR. Preus expressats en PVP IVA en euros (€), 2016**

	Edoxaban	Warfarina	Acenocumarol
<b>Presentació*</b>	Lixiana® 15 mg, 30 mg i 60 mg	Aldocumar® 1 mg, 3 mg, 5 mg i 10 mg	Sintrom® 1 mg i 4 mg
<b>Preu envàs (PVP)**</b>	EDO30: 81,3 EDO60: 81,3	W1: 1,58 W3: 3 W5: 3,59 W10: 5,74	AC1: 1,89 AC4: 2,67
<b>Preu unitari</b>	2,90	W1: 0,04 W3: 0,08 W5: 0,09 W10: 0,14	AC1: 0,03 AC4: 0,13
<b>Posologia</b>	60 mg/dia 30 mg/dia	Individualitzada segons INR <sup>†</sup>	Individualitzada segons INR <sup>†</sup>
<b>Cost dia</b>	2,90	-	-
<b>Cost tractament anual</b>	1.059,8 €	21,36 € <sup>†</sup>	19,42 € <sup>†</sup>
<b>Cost incremental anual davant dels comparadors de referència<sup>‡</sup></b>	REF	+ 1.038,44 €	+ 1.040,38 €

AC: acenocumarol; comp: comprimits; EDO: edoxaban; W: warfarina.

\* Presentacions: Lixiana® 15 mg (10 comprimits), 30 mg i 60 mg (28 comprimits); Aldocumar® 1 mg, 3 mg, 5 mg i 10 mg (40 comprimits); Sintrom® 1 mg (60 comprimits) i 4 mg (20 comprimits).

\*\* PVP IVA en €, consultat al Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), 27 de juliol de 2016.

† Degut a la individualització posològica i a la variabilitat de dosi entre pacients, s'ha realitzat una estimació del cost teòric anual per pacient. Les dades s'han obtingut del datamart del CatSalut. S'ha calculat el cost anual a partir de l'import líquid total i el nombre de pacients tractats amb warfarina o acenocumarol, independentment de la indicació, durant l'any 2015.

‡ Signe (+): el medicament avaluat té un cost anual superior al comparador. Signe (-): el medicament avaluat té un cost anual inferior al comparador.

Si addicionalment es consideren en el càlcul els costos derivats del monitoratge de l'INR, estimats entre 305-714 €, <sup>21</sup> es pot aproximar que el cost incremental del canvi d'acenocumarol a edoxaban seria de +326,38 € a 735,38 € per pacient.

**Taula 7. Comparativa del cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives (ACOD). Preus expressats en PVP IVA en euros (€), 2016**

	Edoxaban	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban
<b>Presentació*</b>	Lixiana® 15 mg, 30 mg i 60 mg	Xarelto® 15 mg i 20 mg	Pradaxa® 110 mg i 150 mg	Eliquis® 2,5 mg i 5 mg
<b>Preu envàs (PVP)**</b>	EDO30: 81,3 EDO60: 81,3	RIV15: 84,8 RIV20: 84,8	DA110: 90,86 DA150: 90,86	API2,5: 90,86 API5: 90,86
<b>Preu unitari</b>	2,90	3,03	1,51	1,51
<b>Posologia</b>	60 mg/dia 30 mg/dia	20 mg/dia 15 mg/dia	150 mg/12 h 110 mg/12 h	5 mg/12 h 2,5 mg/12 h
<b>Cost dia</b>	2,90	3,03	3,03	3,03
<b>Cost tractament anual</b>	1.059,8 €	1.105,9 €	1.105,9 €	1.105,9 €
<b>Cost incremental anual davant dels comparadors de referència†</b>	REF	-46,1 €	-46,1 €	-46,1 €

API: apixaban; comp: comprimits; DA: dabigatran; EDO: edoxaban; RIV: rivaroxaban.

\* Presentacions: Lixiana® 15 mg (10 comprimits), 30 mg i 60 mg (28 comprimits); Xarelto® 15 mg i 20 mg (28 comprimits); Pradaxa® 110 mg (10, 30 i 60 comprimits) i 150 mg (60 comprimits); Eliquis® 2,5 mg (20 i 60 comprimits) i 5 mg (60 comprimits).

\*\* PVP IVA en €, consultat al Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), 27 de juliol de 2016.

† Signe (+): el medicament avaluat té un cost anual superior al comparador. Signe (-): el medicament avaluat té un cost anual inferior al comparador.

## Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la taula 8, es recullen les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre edoxaban en pacients amb FA no valvular.

**Taula 8. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals**

Institució	Ambit	Recomanació
<b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</b>	Regne Unit	23.09.2015 <sup>22</sup> Es recomana com una opció més de tractament, juntament amb warfarina i la resta d'ACOD, per a la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb FA no valvular amb almenys un factor de risc.
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b>	Escòcia	9.10.2015 <sup>23</sup> S'accepta l'ús d'edoxaban per a la indicació autoritzada (pacients amb FA no valvular amb almenys un factor de risc).
<b>German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)</b>	Alemanya	28.10.2015 <sup>24</sup> Considera que en determinades situacions en pacients amb FA no valvular, el tractament amb edoxaban aporta beneficis clínics significatius.

En l'àmbit estatal, l'AEMPS ha actualitzat les recomanacions d'ús dels anticoagulants orals directes, incloent-hi edoxaban. Segons aquestes, s'hauria de considerar l'ús d'ACOD en pacients amb hipersensibilitat o contraindicació a AVK, antecedents d'hemorràgia intracranial, pacients amb ictus isquèmic i risc elevat d'hemorràgia intracranial, pacients que pateixen episodis tromboembòlics arterials greus malgrat un bon control de l'INR, pacients en qui no és possible mantenir un control de l'INR dins del rang malgrat el bon compliment o si existeix impossibilitat d'accés al control de l'INR convencional.<sup>6</sup>

## Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa s'ha realitzat entre edoxaban i els comparadors de referència. Es consideren com a comparadors els AVK (s'extrapolen els resultats de warfarina a acenocumarol, l'AVK majoritàriament utilitzat al nostre àmbit) i els ACOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban).

### 1. Eficàcia comparada

Edoxaban ha mostrat una eficàcia similar a warfarina en la prevenció de l'ictus o l'embòlia sistèmica en pacients amb FA no valvular i un risc tromboembòlic moderat-alt (CHADS<sub>2</sub> ≥ 2). No hi ha diferències en la prevenció d'esdeveniments isquèemics. L'efecte d'edoxaban és degut principalment a una reducció en el nombre d'ictus hemorràgics respecte a warfarina.

En el subgrup de pacients amb ClCr ≥ 80 mL/min, i tenint en compte les limitacions d'aquest tipus d'anàlisi, es va observar una tendència a una menor eficàcia d'edoxaban en comparació amb warfarina ben controlada. La fitxa tècnica del medicament només recomana l'ús en pacients amb ClCr elevat després d'una avaluació minuciosa del balanç benefici-risc. Atès que el mètode utilitzat per calcular la funció renal durant el desenvolupament clínic d'edoxaban va ser el de Cockcroft-Gault, es recomana utilitzar aquest mètode quan s'avaluï el ClCr abans i durant el tractament amb edoxaban.

No hi ha estudis comparatius entre els diferents ACOD. En comparacions indirectes, i considerant les seves limitacions, edoxaban ha mostrat en general una eficàcia similar a la resta d'ACOD comercialitzats. No obstant això, en ser edoxaban l'últim que s'ha comercialitzat, disposa de menys experiència clínica.

Conclusió: **no inferior** als AVK; **similar** a la resta d'ACOD.

### 2. Seguretat comparada

Edoxaban es va associar amb una menor taxa d'hemorràgies majors que warfarina. En el subgrup de pacients amb millor control d'INR, no es va observar aquesta diferència. Edoxaban va reduir de forma clínicament significativa el nombre d'hemorràgies intracranials, però va augmentar les hemorràgies gastrointestinals.

Actualment no existeix antídote per a casos d'anticoagulació excessiva amb edoxaban i amb la resta d'inhibidors del factor Xa. Únicament existeix antídote comercialitzat per a dabigatran, l'idarucizumab. Tampoc no existeix cap mètode validat per monitorar l'activitat anticoagulant de forma rutinària.

A diferència dels AVK, no es disposa d'informació a llarg termini sobre el perfil de seguretat. Es recomana monitorar de forma periòdica la funció hepàtica durant el tractament amb edoxaban.

Encara que l'experiència d'ús és menor, la seguretat és comparable a la de la resta d'ACOD. Tots han mostrat una menor incidència d'hemorràgies intracranials respecte als AVK. Segons la majoria de metanàlisis, el perfil d'hemorràgies per edoxaban és similar al d'apixaban i millor al de dabigatran a dosis altes i rivaroxaban. Tanmateix, les diferències en les poblacions incloses en els estudis de cada ACOD fan difícil aquesta comparació.

Conclusió: **diferent** dels AVK; **similar** a la resta d'ACOD.

### 3. Pauta comparada

Edoxaban s'administra en una única presa diària, igual que els AVK i rivaroxaban. De la mateixa manera que la resta d'ACOD, no necessita controls periòdics de l'INR amb els ajustaments de dosis corresponents.

El seu perfil d'interaccions farmacològiques és més favorable que el dels AVK, encara que no n'està exempt. No té interaccions amb la dieta.

A causa de la seva menor semivida d'eliminació, és important que el pacient tingui una bona adherència al tractament, ja que l'oblit de dosis pot afectar l'efectivitat del tractament.

Conclusió: **superior** als AVK, dabigatran i apixaban; **igual** a rivaroxaban.

#### 4. Cost comparat

El cost és superior al dels AVK (acenocumarol, warfarina). Respecte al de la resta d'ACOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban), el cost és similar (edoxaban té un preu un 4% menor).

Conclusió: **superior** als AVK; **similar** a la resta d'ACOD.

## CONCLUSIÓ I DICTAMEN

Igual que la resta d'anticoagulants orals directes, edoxaban constitueix una alternativa adequada als AVK en pacients amb hipersensibilitat o contraindicació específica als AVK, en pacients en tractament amb AVK als quals no és possible mantenir el control de l'INR dins del rang terapèutic (2-3) malgrat un bon compliment i en pacients als quals no hi ha possibilitat de realitzar el control de l'INR.

En pacients amb aclariment de creatinina  $\geq 80$  mL/min hi ha indicis que l'eficàcia d'edoxaban podria ser menor que la de warfarina ben controlada, per la qual cosa es recomana valorar minuciosament la relació benefici-risc d'aquest tractament anticoagulant en funció de l'aclariment de creatinina.<sup>2</sup>

DICTAMEN	
<b>A</b>	El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.
<b>B</b>	<b>El seu ús és adequat en situacions concretes.</b>
<b>C</b>	Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.
<b>D</b>	Alternativa terapèutica amb informació comparativa no concloent.

<sup>2</sup> Es recomana utilitzar el mètode de Cockcroft-Gault per avaluar l'aclariment de creatinina abans i durant el tractament amb edoxaban. Calculadora: <http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfq>

## Annex I. Taules d'evidència

### INFORME EDOXABAN. TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats**	Comentaris	Qualitat de l'estudi Escala Jadad <sup>#</sup>
<p>Estudi ENGAGE AF TIMI 48</p> <p>Giugliano RP, et al. N Engl J Med 2013; 369(22): 2093-104<sup>7</sup></p> <p>Número de registre Clinical trials: NCT00781391</p> <p>Codi EPAR: EMA/321083/2015<sup>8</sup></p> <p>Finançat per: Daiichi Sankyo Pharma Development</p>	<p><b>Disseny:</b> ACA fase III, cegament doble, amb doble emmascarament, internacional, multicèntric, amb control actiu i tres grups paral·lels.</p> <p><b>Durada:</b> 2,8 anys de seguiment (2,5 anys de mitjana de durada del tractament).</p> <p><b>Objectiu:</b> comparar l'eficàcia i la seguretat de dos règims d'EDO respecte a WA en pacients amb FA no valvular i risc augmentat d'ictus.</p> <p>Estudi de <u>no inferioritat</u> d'ambdues dosis d'EDO respecte a WA. No inferioritat si el límit superior de l'IC 97,5% de l'HR és inferior a 1,38. Si es demostra no inferioritat, anàlisi de superioritat de la dosi alta d'EDO respecte a WA.</p>	<p><b>Criteris d'inclusió:</b> pacients ≥ 21 anys amb FA no valvular (paroxística, permanent o persistent) objectivada per ECG durant els 12 mesos previs a l'aleatorització amb risc moderat-alt d'ictus (CHADS<sub>2</sub> ≥ 2).</p> <p><b>Principals criteris d'exclusió:</b> 25 en total; FA per causes reversibles; aclariment de creatinina &lt; 30 mL/min; elevació persistent dels enzims hepàtics; risc augmentat d'hemorràgies; antecedents d'HIC; doble teràpia antiplaquetària; estenosi mitral moderada-greu; portadors de vàlvules cardíaques mecàniques; altres indicacions per a tractament anticoagulant; síndrome coronària aguda, revascularització miocardiàica o ictus durant els 30 dies previs a l'aleatorització.</p>	<p>N aleatoritzats = 21.105. Població ITTm = 21.026. Població PP = 20.970.</p> <p><b>EDO 60 mg OD (dosi reduïda:* 30 mg OD)</b> N = 7.035 (7.012, 6.995).</p> <p><b>EDO 30 mg OD (dosi reduïda:* 15 mg OD)</b> N = 7.034 (7.002, 6.982).</p> <p><b>WA (dosi ajustada, INR 2-3)</b> N = 7.036 (7.012, 6.993).</p>	<p><b>EFICÀCIA</b> <b>Variable principal:</b> incidència combinada d'ictus (isquèmic i hemorràgic) i embòlia sistèmica.</p> <p><b>Variables secundàries d'interès:</b> -Components de la variable principal separatament. -MACE (esdeveniments cardiovasculars majors). - Mortalitat.</p> <p><b>SEGURETAT</b> -Incidència d'hemorràgies majors (mortal, simptomàtiques en àrees o òrgans crítics, descens d'Hb ≥ 2g/dL o transfusió de 2 unitats sanguínies). - Hemorràgia intracranial. - Hemorràgia gastrointestinal.</p>	<p><u>EDO 60 mg OD vs. WA:</u> % anual: 1,18% vs. 1,5% HR 0,79 (IC 97,5% 0,63 a 0,99); p NI &lt; 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><u>EDO 60 mg OD vs. WA: mortalitat per qualsevol causa</u> % anual: 3,99% vs. 4,35% HR 0,92 (IC 95% 0,83 a 1,01); p S = 0,08.</p> <p>Diferència en mortalitat CV del 0,43% anual, p S = 0,013.</p> <p><u>EDO 60 mg OD vs. WA: hemorràgia major</u> % anual: 2,75% vs. 3,43% HR 0,80 (0,71 a 0,91); p S &lt; 0,001.</p> <p>Reducció d'hemorràgia intracranial (-0,5% anual) però augment d'hemorràgia GI (+0,3% anual).</p>	<p><b>Tipus d'anàlisi:</b> anàlisi de no inferioritat per ITTm. Es va realitzar anàlisi de sensibilitat PP. L'anàlisi de superioritat es va realitzar en la població ITT.</p> <p><b>Comparador:</b> adequat. Els antagonistes de la vitamina K són el tractament d'elecció de l'FA no valvular.</p> <p><b>Variables:</b> adequades. L'EMA recomana no incloure els ictus hemorràgics en la variable d'eficàcia. Es van realitzar anàlisis de sensibilitat exclouent els ictus hemorràgics de la variable principal d'eficàcia.</p>	<p><b>Total: 5 punts</b></p> <p>Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 1. Aleatorització adequada: 1. Emmascarament apropiat: 1.</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ECG: electrocardiograma; EDO: edoxaban; FA: fibril·lació auricular; GI: gastrointestinal; HIC: hemorràgia intracranial; HR: hazard ratio; IC: interval de confiança; ITTm: intenció de tractar modificat (van rebre almenys una dosi del fàrmac); NI: no inferioritat; S: superioritat; WA: warfarina.

\* Es va reduir la dosi en pacients amb una o més de les característiques següents: insuficiència renal moderada (aclariment de creatinina = 30-50 mL/min), pes corporal ≤ 60 kg, tractament concomitant amb inhibidors de la glicoproteïna P (verapamil, quinidina, dronedarona).

\*\* Únicament es presenten els resultats del règim de dosis altes d'edoxaban en ser l'únic aprovat per la fitxa tècnica. L'EMA va considerar que el balanç benefici-risc del règim a dosis baixes era desfavorable.

<sup>#</sup> Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.



## Annex II. Taula de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		EDOXABAN (N = 7.035)	WARFARINA-AVK (N = 7.036)
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	EA relacionats amb el fàrmac	28,2%	32,1%
	EA greus	4,7%	6,6%
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	15,1%	15%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens	No hi ha dades.	No hi ha dades.
	Ancians	No és necessari ajustament de dosi. Precaució si tractament concomitant amb AAS per més risc de sagnat.	Es recomana més precaució i començar el tractament amb dosis més baixes.
	Embaràs i lactància	Contraindicat.	Contraindicat durant l'embaràs. Es pot utilitzar en la lactància.
	Comorbiditat	<b>IH:</b> contraindicat en hepatopatia associada a coagulopatia. No recomanat en insuficiència hepàtica greu, precaució en moderada-lleu. <b>IR:</b> requereix ajustament de dosi en insuficiència renal moderada-greu (ClCr 15-50 mL/min). No recomanat en malaltia renal terminal i diàlisi.	<b>IH:</b> contraindicat en insuficiència hepàtica greu, precaució en moderada. <b>IR:</b> contraindicat en insuficiència renal greu sempre que el risc hemorràgic superi el risc trombòtic. Precaució en insuficiència renal moderada.
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	Fàrmacs que afecten la coagulació: altres anticoagulants, trombolítics, antiplaquetaris i AINE. Augment del risc de sagnat. Inhibidors i inductors de la glicoproteïna P. Es recomana reduir la dosi durant el tractament concomitant amb ciclosporina, dronedarona, eritromicina i ketoconazole. No té interaccions amb aliments.	Fàrmacs que afecten la coagulació: altres anticoagulants, trombolítics, antiplaquetaris i AINE. Augment del risc de sagnat. Múltiples fàrmacs. Control de les interaccions mitjançant l'INR. Interaccions amb múltiples aliments.
EFFECTE DE CLASSE		Hemorràgies. No disposa d'antídot actualment.	Hemorràgies. Antídot: vitamina K.
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		No ajustament de dosi a 30 mg/dia en pacients amb risc a més exposició. Utilització de la dosi de 30 mg/dia en pacients que no necessiten ajustament. Utilització de la dosi de 15 mg/dia en monoteràpia.  Menor seguiment dels pacients, ja que no requereixen controls de coagulació.	Deguts a canvis freqüents de dosi. Dosis variables.
PLA DE RISC		Sí.	No descrit.

EA: esdeveniment advers; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal.

## Bibliografia

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, 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.
2. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, 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(21):e1-76.
3. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterrí JL, 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(6):616-24.
4. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(4):259-269.
5. Arellano E, 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 (BIT). CatSalut.* 2015;26(9).
6. 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. Madrid. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. 21 de noviembre de 2016. [citad novembre 2016]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
7. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093-2104.
8. EPAR Lixiana. EMEA/H/C/002629/0000. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); April 2015 [citad novembre 2016]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002629/WC500189047.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002629/WC500189047.pdf)
9. Ficha técnica de Lixiana® (Edoxabán). Laboratorio Daiichi Sankyo Europe GmbH. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2015 [citad novembre 2016]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002629/WC500189045.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf)
10. Fernandez MM, Wang J, Ye X, Kwong WJ, Sherif B, Hogue S, et al. 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 CHADS<sub>2</sub> ≥ 2. *SAGE Open Med* 2015;3:2050312115613350.
11. 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.
12. 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(6):466-474.
13. Verdecchia P, Angeli F, Bartolini C, Filippio V, Aita A, Giacomo L, et al. Safety and efficacy of non-vitamin K oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a Bayesian meta-analysis approach. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(1):7-20.
14. 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. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); June 2014 [citad novembre 2016]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/07/WC500169918.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/07/WC500169918.pdf)
15. Dabigatran. Prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular i com a mínim un factor de risc. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut, Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013.

16. Rivaroxaban. Prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular i com a mínim un factor de risc. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut, Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013.

17. Apixaban. Prevenció de l'ictus i de l'embòlia sistèmica en pacients adults amb fibril·lació auricular no valvular i amb almenys un factor de risc. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut, Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014.

18. Marciniak TA, Cherepanov V, Golukhova E, Kim MH, Serebruany V. Drug Discontinuation and Follow-up Rates in Oral Antithrombotic Trials. JAMA Intern Med. 2016;176(2):257-259.

19. Erviti J. Incertidumbres sobre los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular: Irregularidades y lagunas en su autorización. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 2016;24,(1).

20. FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC). Rockville, MD (US): Centre for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration (FDA); 2014. [citad novembre 2017]. Disponible a: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM420704.pdf>

21. Solà-Morales O, Elorza JM. Coagulómetros portátiles. Revisió de l'evidència científica i avaluació econòmica del seu ús en l'autocontrol del tractament anticoagulant oral. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya; juliol de 2003.

22. Edoxaban for preventing stroke and systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation. TA355. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 [citad novembre 2016]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta355?unlid=80305033420165282924>

23. Edoxaban 15, 30 and 60mg film-coated tablets (Lixiana®). Daiichi Sankyo UK Limited. No. (1095/15). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2015 [citad novembre 2016]. Disponible a: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1095\\_15\\_edoxaban\\_Lixiana\\_NVAF](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1095_15_edoxaban_Lixiana_NVAF)

24. Edoxaban: considerable added benefit for certain patients. Cologne (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2015 [citad novembre 2016]. Disponible a: <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/edoxaban-considerable-added-benefit-for-certain-patients.7001.html>

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHFAPC) del Servei Català de la Salut.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

#### Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: Edoxaban en la prevenció de l'ictus i de l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.

© 2017, Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Edita: Servei Català de la Salut.

1a edició: febrer 2017. Barcelona

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>



[www.gencat.cat/catsalut](http://www.gencat.cat/catsalut)