

## Fibrilación auricular

## Desarrollo clínico del edoxabán. Estudios en fase II

Manuel Almendro-Delia\* y Rafael Hidalgo-Urbano

Unidad Coronaria, UGC Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

## Palabras clave:

Edoxabán  
Estudios de fase II  
Sangrados  
Farmacocinética

## RESUMEN

El edoxabán es un inhibidor directo del factor Xa que se ha evaluado para la prevención de eventos tromboembólicos cerebrales y sistémicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Un amplio programa de estudios en fase II ha demostrado que las dosis de 30 y 60 mg administradas una vez al día frente a 2 veces al día se asocian a menos eventos hemorrágicos en comparación con warfarina. Es necesario ajustar las dosis en casos seleccionados (insuficiencia renal moderada, toma de inhibidores de la glucoproteína P y peso  $\leq 60$  kg) para reducir la tasa de complicaciones hemorrágicas.

## Clinical Development of Edoxaban. Phase-II Studies

## ABSTRACT

Edoxaban is a direct inhibitor of factor Xa that has been evaluated for the prevention of cerebral and systemic thromboembolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation. A comprehensive program of phase-II studies has demonstrated that administration of a dose of 30 or 60 mg once a day rather than twice daily is associated with fewer hemorrhagic events than warfarin. The dose should be lower in certain conditions (e.g. patients with moderate renal impairment or a body weight  $\leq 60$  kg and those taking P-glycoprotein inhibitors) in order to reduce the risk of hemorrhagic complications.

## Keywords:

Edoxaban  
Phase-II studies  
Bleeding  
Pharmacokinetics

## INTRODUCCIÓN

El edoxabán es un inhibidor directo del factor Xa que se ha evaluado para la prevención de eventos tromboembólicos cerebrales y sistémicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). El desarrollo clínico con ensayos en fase II ha servido para la realización de posteriores ensayos en fase III<sup>1-4</sup> para buscar la dosis más segura y eficaz, y es el único nuevo anticoagulante oral (NACO) que ha validado un ajuste de dosis dinámico durante los ensayos en fase III<sup>3,4</sup>.

## ENSAYOS CLÍNICOS EN FASE II

A partir de los ensayos en fase I puramente farmacocinéticos en voluntarios sanos, en los que se testaron diferentes dosis de edoxabán en tomas cada 24 y 12 h combinadas o no con alimentos y distintos fármacos (ketoconazol, eritromicina, amiodarona y verapamilo), se pasó al desarrollo clínico en pacientes con FANV. En general, estos ensayos en fase IIa y IIb tienen objetivos primarios de seguridad centrados en la aparición de eventos hemorrágicos.

El programa de búsqueda de dosis con edoxabán es el más amplio llevado a cabo con los NACO. Destaca el denominado 018<sup>1</sup>, un estudio en fase IIb multinacional de 12 semanas con grupos paralelos, realizado en 1.146 pacientes con FANV con riesgo CHADS<sub>2</sub> (congestive heart

failure, hypertension, age  $\geq 75$ , diabetes, previous stroke)  $\geq 2$ . Se excluyó a los pacientes con insuficiencia renal avanzada (aclaramiento de creatinina [AclCr]  $< 30$  ml/min), prótesis valvular cardíaca y uso de tienopiridinas. Se aleatorizó a los pacientes a recibir edoxabán 30 mg/24 h, 60 mg/24 h, edoxabán 30 mg/12 h, edoxabán 60 mg/12 h o warfarina en relación 1:1:1:1:1. El ensayo fue a doble ciego respecto a las dosis de edoxabán y abierto para la aleatorización a warfarina (objetivo de razón internacional normalizada [INR] 2-3). El objetivo primario de seguridad fue la aparición de sangrados y alteraciones en la función hepática. Los objetivos secundarios fueron la aparición de eventos cardiovasculares mayores, así como evaluaciones farmacodinámicas y farmacocinéticas. La media de edad de los pacientes era  $65 \pm 8,7$  años y el 64,4% no había recibido tratamiento previo con warfarina. De todos los grupos de edoxabán, el comité de seguridad suspendió precozmente el asignado a la dosis de 60 mg/12 h debido a un aumento significativo de sangrados. Cabe mencionar que más de la mitad de los pacientes tomaban concomitantemente ácido acetilsalicílico y que el tiempo en rango terapéutico a la sexta semana del estudio (método Rosendaal) era del 50% para INR 2-3 y del 64% para INR 1,8-3,2. En general, la incidencia de sangrados mayores y no mayores clínicamente relevantes fue superior con las dosis de edoxabán (30 y 60 mg) administradas cada 12 h que en el grupo de warfarina. Sin embargo, no se registraron más sangrados con edoxabán 30 y 60 mg administrados una vez al día en comparación con warfarina (figura 1). Resultó sorprendente y no esperado por los investigadores que, para la misma dosis de edoxabán de 60 mg al día, la administración de 30 mg/12 h se asociara a más sangrados que la dosis de 60 mg/24 h. La respuesta a este hallazgo la dieron los estudios farmacocinéticos, de modo que las

\*Autor para correspondencia: Unidad Coronaria, UGC Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario Virgen Macarena, Avda. Dr. Fedriani s/n, 41073 Sevilla, España.

Correo electrónico: almendrode@secardiologia.es (M. Almendro-Delia).

### Abreviaturas

AclCr: aclaramiento de creatinina  
 FANV: fibrilación auricular no valvular  
 GP-P: glucoproteína P  
 NACO: nuevos anticoagulantes orales

concentraciones de edoxabán más altas en el valle se relacionaron directamente con los sangrados, así como con la dosificación 2 veces al día. Este fenómeno abre la hipótesis de que debe existir un umbral para el efecto anticoagulante del edoxabán que, una vez superado, condicionaría un aumento exponencial en la tasa de sangrados, tal como ocurre con la warfarina con INR > 4. En comparación con la warfarina, todas las dosis de edoxabán resultaron seguras en cuanto a la aparición de efectos adversos hepáticos.

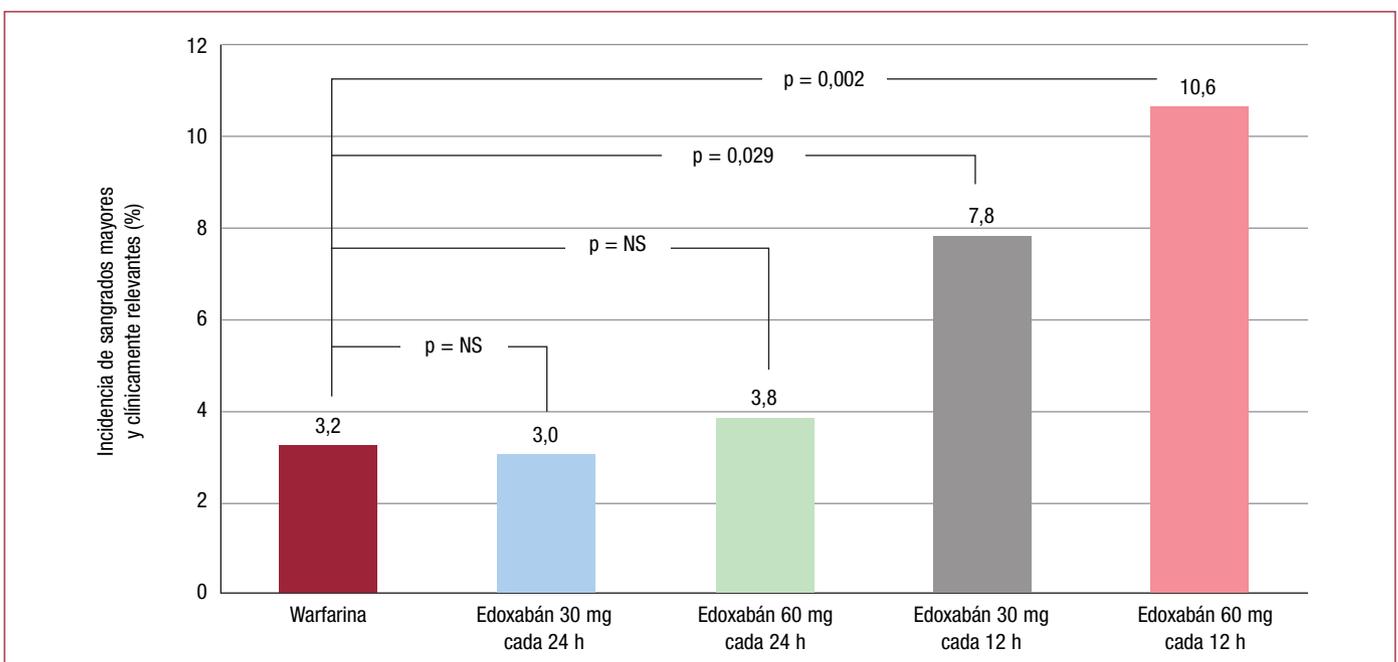
El siguiente trabajo es un ensayo<sup>2</sup> en fase IIa, realizado en 536 pacientes con FANV de origen asiático con CHADS<sub>2</sub> ≥ 1. La aleatorización también a doble ciego para dosis de edoxabán de 30, 45 y 60 mg una vez al día frente a warfarina en abierto con control de INR 2-3 para pacientes menores de 70 años y 1,6-2,6 para los de 70 o más. La duración del estudio fue también de 12 semanas, y el objetivo primario fue la aparición de sangrados (mayores, clínicamente relevantes y menores). En este caso, el número de pacientes que no habían recibido tratamiento previo con warfarina fue solo del 15%, mientras que el uso concomitante de ácido acetilsalicílico no alcanzó el 30%. Los resultados de este trabajo mostraron que las dosis de edoxabán de 30, 45 y 60 mg se asociaron a tasas de sangrado mayor comparables a las de warfarina, con un incremento numérico con la dosis de 60 mg respecto a warfarina y un incremento numérico en la tasa de sangrados con dosis crecientes de edoxabán, sin diferencias estadísticamente significativas (figura 2). Hubo un hallazgo interesante tras realizar un análisis exploratorio en sujetos con peso corporal ≤ 60 kg; se observó mayor número de sangrados de cualquier tipo respecto a warfarina de forma dependiente de la dosis (figura 3), que se relacionó con una concentración en el valle 1,8 veces superior respecto al subgrupo de peso > 60 kg. También los pacientes que tomaban ácido acetilsalicílico presentaron mayor tasa de sangrados. Al igual que en el estudio de

Weitz et al<sup>1</sup>, la dosis valle de edoxabán tuvo relación directa con los sangrados. Los resultados de este trabajo sirvieron para establecer la estrategia de reducción de dosis en el ensayo en fase III ENGAGE AF-TIMI 48<sup>3</sup>.

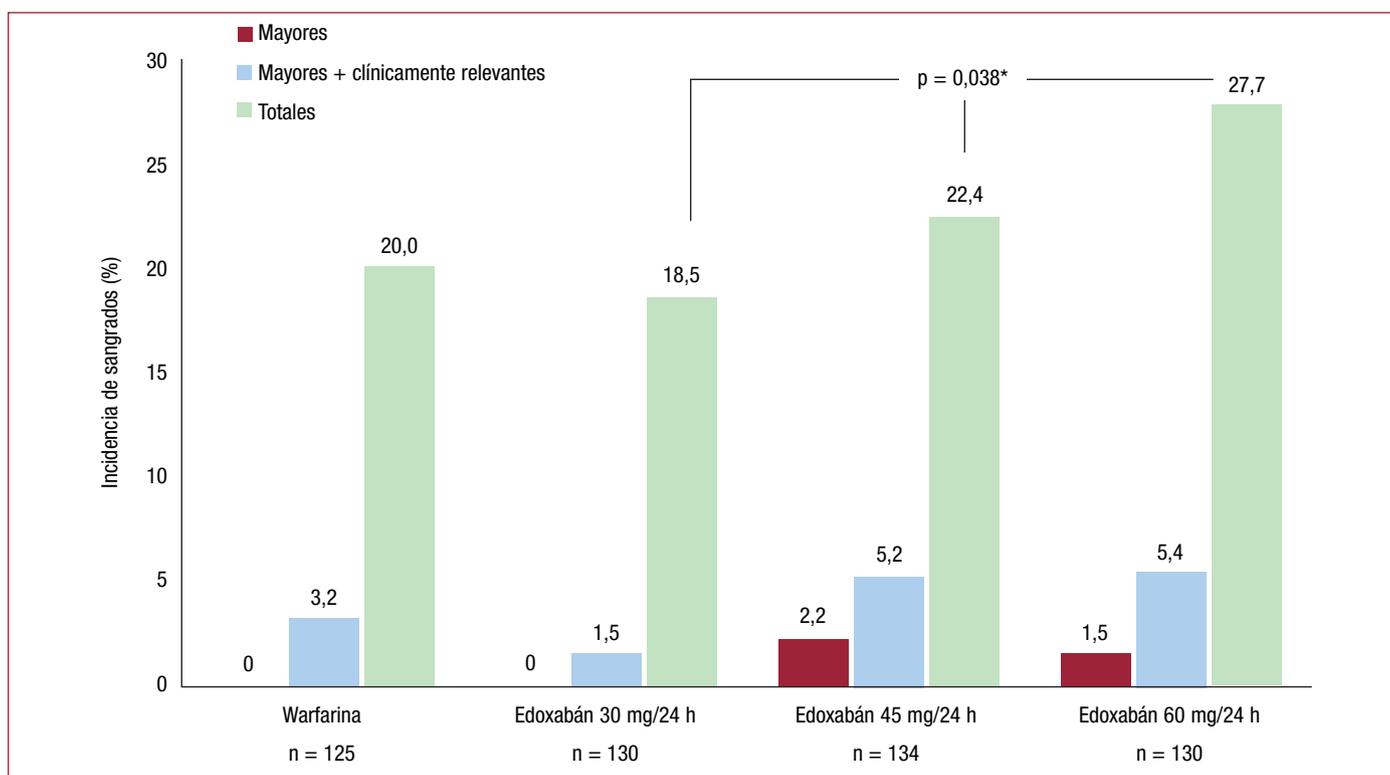
Antes de los ensayos en fase III para la indicación en FANV, un estudio farmacocinético<sup>4</sup>, que recogió los datos publicados de 15 ensayos en fases I y II sobre un total de 1.281 sujetos (el 60% pacientes con FANV y el 40% voluntarios sanos), recurriendo a modelos predictivos farmacocinéticos de simulación, mostró que el principal factor determinante de concentración del fármaco en el organismo es el AclCr. Asimismo, el bajo peso corporal y el uso concomitante de inhibidores de la glucoproteína P (GP-P) como verapamilo, eritromicina, quinidina o ketoconazol, entre otros, aumentaban su biodisponibilidad. Cuando se compararon los modelos predictivos en sujetos con disfunción renal y toma de inhibidores de la GP-P, el área bajo la curva y la concentración de edoxabán en el valle casi triplicaron las obtenidas con las simulaciones en sujetos con función renal conservada y sin toma de inhibidores de GP-P. Estos mismos modelos también confirmaron la relación exponencial entre los sangrados y la concentración de edoxabán en el valle. Así, basándose finalmente en los modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos de simulación, las 2 dosis seleccionadas para realizar el ensayo en fase III ENGAGE AF-TIMI 48 fueron las de 30 y 60 mg administradas una vez al día, asumiendo una reducción de la dosis al 50% en casos con toma concomitante de inhibidores de la GP-P potentes y disfunción renal moderada definida como AclCr 30-50 ml/min<sup>3</sup>. Además, y según los resultados del estudio japonés, se incorporó la recomendación de reducir la dosis al 50% en los sujetos con peso corporal ≤ 60 kg<sup>2</sup>. Como punto que resaltar, la amiodarona, un inhibidor no potente de la GP-P, no produjo un aumento en la concentración de edoxabán en el valle y, por lo tanto, su uso concomitante con edoxabán no requiere ajustes de dosis.

### CONCLUSIONES

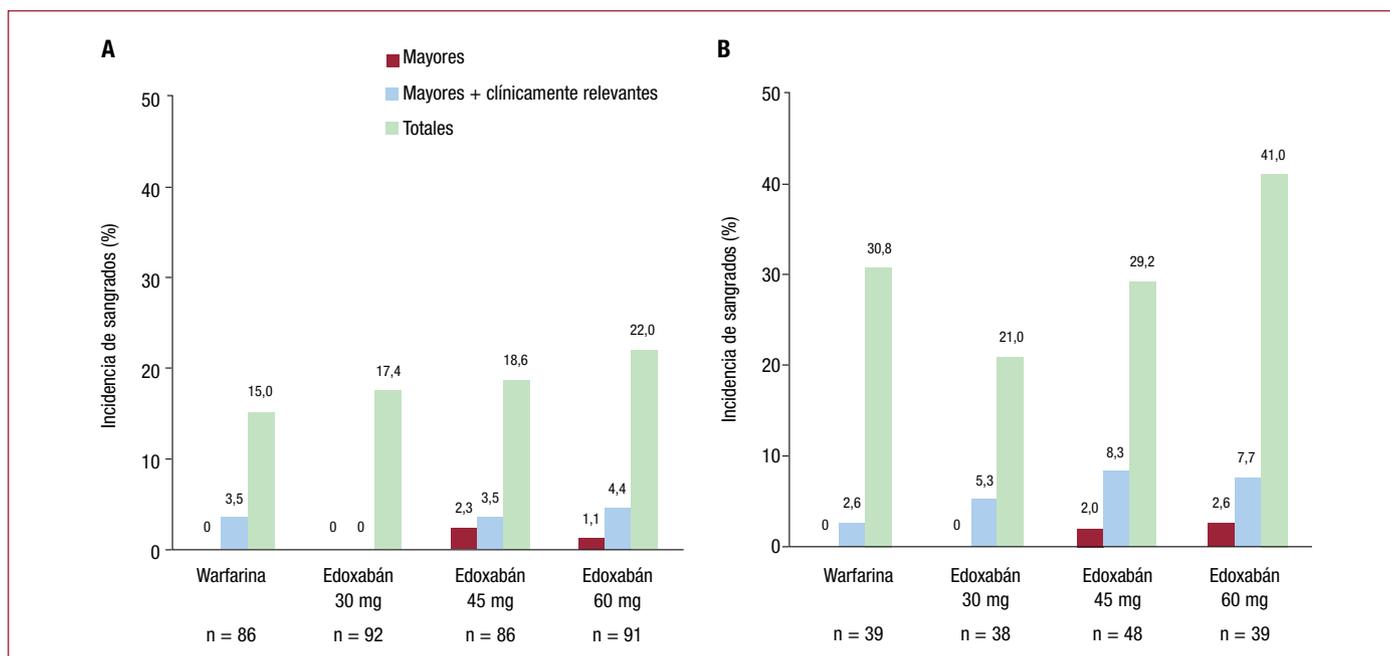
Los estudios en fase II han servido para confirmar que la administración de edoxabán una vez al día se asocia a menor tasa de sangrados, en relación con dosis valle menores. Por otro lado, los resultados obtenidos también han establecido que las dosis de 30 y 60 mg son las que se evaluarán en los ensayos clínicos en fase III, lo que indica un ajuste de dosis a la baja (reducción al 50%) en casos con disfunción



**Figura 1.** Incidencia de sangrados mayores y clínicamente relevantes en los grupos de estudio con edoxabán comparado con warfarina. Modificado con permiso de Weitz et al<sup>1</sup>. NS: sin significación estadística.



**Figura 2.** Incidencia de eventos hemorrágicos, edoxabán comparado con warfarina. Modificado con permiso de Yamashita et al<sup>2</sup>.  
\*Test de Cochran-Armitage (estadísticamente significativo si  $p < 0,025$ ).



**Figura 3.** Incidencia de sangrados, edoxabán frente a warfarina. A: sujetos con peso corporal > 60 kg. B: sujetos con peso corporal ≤ 60 kg.

renal moderada (AclCr 30-50 ml/min), uso concomitante de inhibidores de la GP-IIb/IIIa y peso ≤ 60 kg.

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, Salazar D, Rohatagi S, Mendell J, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an

oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2010;104:633-41.

2. Yamashita T, Koretsune Y, Yasaka M, Inoue H, Kawai Y, Yamaguchi T, et al. Randomized, multicenter, warfarin-controlled phase II study of edoxaban in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circ J.* 2012;76:1840-7.

3. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: Design and rationale for the Effective Anticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J.* 2010;160:635-41.

4. Salazar DE, Mendell J, Kastrissios H, Green M, Carrothers TJ, Song S, et al. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2012;107:925-36.