



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE
EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

RIVAROXABÁN
en fibrilación auricular no valvular (15 y 20 mg)

Nombre comercial y presentaciones

▲ **XARELTO® (Bayer)**
15 mg, 28 comp (84,80 €)
20 mg, 28 comp (84,80 €)

Excipiente declaración obligatoria

Lactosa

Condiciones de dispensación

Receta médica y visado de inspección

Procedimiento de autorización

Centralizado

Fecha de comercialización

Junio 2012

Fecha de evaluación

Noviembre 2012

Grupo terapéutico

B01AX06 (Otros agentes antitrombóticos)

INDICACIONES¹

Indicación evaluada: prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos (15 y 20 mg).

Otras indicaciones no evaluadas en este informe:

- Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla (10 mg).
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y prevención de la TVP recurrente y de la embolia pulmonar (EP) después de una TVP aguda en pacientes adultos (15 y 20 mg).

CONTRAINDICACIONES¹

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Hemorragia activa clínicamente significativa.
- Lesión o condición con riesgo significativo de hemorragia grave como úlcera gastrointestinal reciente o actual, tumores malignos con alto riesgo de sangrado, lesión cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, varices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares importantes intraespinales o intracerebrales².
- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante, por ejemplo heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, apixabán, dabigatrán, etc.), excepto en cambios de tratamiento de o a rivaroxabán o cuando se administra heparina a

las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial².

- Hepatopatía, asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.
- Embarazo y lactancia.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. No inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

Actúa a un nivel de la cascada de la coagulación diferente que dabigatrán (inhibidor directo de la trombina) y comparte mecanismo de acción con apixabán.

FARMACOCINÉTICA¹

La absorción oral de rivaroxabán es rápida y alcanza concentraciones máximas entre 2 a 4 h después de tomar un comprimido. Con la dosis de 20 mg, la biodisponibilidad es del 66% en condiciones de ayuno; sin embargo, al tomarlo con alimentos, aumentó un 39% lo que indica una absorción casi completa y una biodisponibilidad oral elevada. Por tanto, rivaroxabán 15 mg y 20 mg debe tomarse con alimentos. La unión a proteínas plasmáticas humanas es alta, 92-95% aproximadamente. Se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. De la dosis administrada se metabolizan aproximadamente dos tercios; después, la mitad se elimina por vía renal y la otra mitad por vía fecal. El tercio restante de la dosis administrada se excreta directamente por vía renal como principio activo no modificado en la orina, principalmente mediante secreción renal activa.

En personas jóvenes, la semivida de eliminación es de 5 a 9 h y en personas de edad avanzada de 11 a 13 h.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día que es también la dosis máxima recomendada.

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente rivaroxabán y seguir al día siguiente con la dosis de una vez al día recomendada. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Debe tomarse con alimentos.

Requiere ajuste en insuficiencia renal (ver "Utilización en situaciones especiales").

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a rivaroxabán

En el caso de pacientes tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica, deberá interrumpirse el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) e iniciarse el tratamiento con rivaroxabán cuando el valor de razón internacional normalizada (INR) sea $\leq 3,0$.

Al cambiar el tratamiento con AVK a rivaroxabán, los valores de INR del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de rivaroxabán. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxabán, por lo que no debe utilizarse.

Cambio de tratamiento con rivaroxabán a AVK

Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de rivaroxabán a AVK. Deberá garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que rivaroxabán puede contribuir a un aumento del INR.

En los pacientes que cambien de rivaroxabán a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio, se utilizará la dosis inicial estándar de AVK en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes estén bajo tratamiento con rivaroxabán y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 h que siguen a la dosis de rivaroxabán y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con rivaroxabán, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 h de la última dosis.

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a rivaroxabán

Los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral deben iniciar el tratamiento con rivaroxabán de 0 a 2 h antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (por ejemplo, heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (por ejemplo, heparina no fraccionada intravenosa), rivaroxabán deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

Cambio de tratamiento con rivaroxabán a anticoagulante parenteral

La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de rivaroxabán.

EFICACIA CLÍNICA³⁻⁷

Esta indicación se apoya en el estudio ROCKET-AF³⁻⁵. El estudio de apoyo J-ROCKET⁶ no

es aplicable en nuestro medio por lo que la evaluación se basará en el estudio principal.

El ensayo clínico ROCKET-AF, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, incluyó 14.264 pacientes con FA y riesgo moderado-elevado de ictus (CHADS₂ ≥ 2) aleatorizados para recibir rivaroxabán (n=7.133) 20 mg/24 h (15 mg/24 h cuando aclaración de creatinina CICr 30-49 ml/min) o warfarina (n=7.133) dosis ajustada para INR: 2-3). La mediana de duración del estudio fue de 590 días de tratamiento y de 707 días la de seguimiento. La variable principal de eficacia era la compuesta de ictus (isquémico o hemorrágico) y embolia sistémica. Se realizó un análisis de no inferioridad en la población por protocolo con un margen de no inferioridad de 1,46 en el HR. Con este criterio, rivaroxabán se mostró no inferior a la warfarina. Se muestran los resultados del análisis por ITT (tabla 1).

No se demostraron diferencias significativas con warfarina ni en las variables principales ni en mortalidad ni en hemorragia grave.

Los análisis apoyan la no inferioridad pero no demuestran superioridad.

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio ROCKET-AF³⁻⁵.

Tasa por 100 pacientes/año	Rivaroxabán	Warfarina	HR (IC95%)
Ictus o embolia sistémica (variable principal de eficacia)	2,12	2,42	0,88 (0,74 a 1,03)
Ictus, embolia sistémica o muerte de causa vascular	4,51	4,81	0,94 (0,84 a 1,05)
Ictus, embolia sistémica, muerte de causa vascular o infarto de miocardio	5,24	5,65	0,93 (0,83 a 1,03)
Ictus	1,99	2,22	0,90 (0,76 a 1,07)

Hay un aspecto que podría haber sesgado los resultados a favor de rivaroxabán, el bajo control de INR que obtuvieron los pacientes tratados con warfarina, concretamente el tiempo medio durante el que los pacientes estuvieron en rango terapéutico (TRT) fue de solo un 55% mientras que en otros ensayos se consiguen porcentajes de 64% en el ensayo RE-LY con dabigatrán y de 62% en el ARISTOTLE con apixabán⁷.

Cuando se analizaron las variables de eficacia en función del grado de control del INR, no se encontraron diferencias significativas, ni siquiera en los centros con mal control del INR (tabla 2).

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio ROCKET-AF en función del TRT (tasas por 100 pacientes-año).

Ictus o embolia sistémica ⁴			
TRT por centro	Rivaroxabán	Warfarina	HR (IC95%)
≤50,62%	1,77	2,53	0,70 (0,48 a 1,03)
50,71-58,54%	1,94	2,18	0,89 (0,62 a 1,29)
58,63-65,71%	1,90	2,14	0,89 (0,62 a 1,28)
≥65,74%	1,33	1,80	0,74 (0,49 a 1,12)

El estudio de apoyo con el mismo diseño J-ROCKET⁶ se realizó por las diferencias farmacocinéticas en pacientes japoneses y la diferente práctica clínica para la anticoagulación en ese país. Se usó una dosis de rivaroxabán de 15 mg/d (10 mg/d si ClCr <50 ml/min) y un objetivo de INR entre 1,6 y 2,6 en mayores de 70 años. Los resultados son consistentes con los del estudio principal.

SEGURIDAD

La tabla 3 muestra los principales resultados de seguridad del estudio ROCKET-AF³⁻⁵. La población para el análisis de seguridad estaba formada por los pacientes que habían recibido al menos una dosis de fármaco en estudio seguidos hasta dos días tras

dejar el tratamiento. El patrón de efectos adversos hemorrágicos observado con rivaroxabán es diferente al de warfarina. Aunque no se encontraron diferencias en hemorragias graves, en el grupo tratado con rivaroxabán se encontró una menor incidencia de hemorragia fatal y de hemorragia en lugares anatómicamente críticos, fundamentalmente por una menor incidencia de hemorragia intracraneal. Con rivaroxabán hubo una mayor incidencia de hemorragia a nivel de mucosas (gastrointestinal, epistaxis, gingival, genito-urinaria) y de anemia.

Entre los excluidos por violaciones de las guías de práctica clínica, se produjeron 9 muertes, 6 correspondientes al grupo rivaroxabán y 3 al grupo warfarina.

Tabla 3. Resultados de seguridad del estudio ROCKET-AF³⁻⁵.

Tasa por 100 pacientes/año	Rivaroxabán	Warfarina	HR (IC95%)
Hemorragia grave y no grave clínicamente relevante (variable principal de seguridad)	14,91	14,52	1,03 (0,96 a 1,11)
Hemorragia grave	3,60	3,45	1,04 (0,90 a 1,20)
Hemorragia intracraneal	0,49	0,74	0,67 (0,47 a 0,93)
Hemorragia gastrointestinal grave ^{7,8}	2,00	1,24	1,60 (1,29 a 1,98)
Infarto de miocardio	1,02	1,11	0,91 (0,72 a 1,16)
Eventos adversos graves (no incluidos en variables de eficacia)	35,0%	36,5%	RR=0,96 (0,92 a 1,00)

Hemorragia grave: sangrado clínicamente evidente con cualquiera de los siguientes: resultado mortal, afectación de un sitio anatómico crítico (intracraneal, espinal, ocular, pericárdico, articular, retroperitoneal, o intramuscular con síndrome compartimental), caída en la concentración de hemoglobina >2 g/dl, transfusión de más de dos unidades de sangre total o concentrado de hemáties, o discapacidad permanente.

Hemorragia grave y no grave clínicamente relevante: hemorragia grave o aquel sangrado evidente que requiera intervención médica, contacto no programado (visita o telefónico) con un médico, interrupción del fármaco en estudio, dolor, o alteración de las actividades diarias.

En aquellos centros con un TRT mejor, la incidencia de hemorragias fue mayor con rivaroxabán que con warfarina con diferencias estadísticamente

significativas (tabla 4). Resulta sorprendente que en los centros con mejor control del INR la tasa de hemorragias con rivaroxabán fuera superior que la

de los centros con peor control. La EMA se plantea si esto puede ser debido a un menor cumplimiento con

la medicación o a una deficiente comunicación de los efectos adversos hemorrágicos⁴.

Tabla 4. Resultados de seguridad del estudio ROCKET-AF en función del TRT (tasa por 100 pacientes/año)

Hemorragia grave y no grave clínicamente relevante ⁴			
TRT por centro	Rivaroxabán	Warfarina	HR (IC95%)
≤50,71%	11,30	14,12	0,81 (0,69 a 0,96)
50,89-58,44%	11,72	12,21	0,96 (0,81 a 1,12)
58,46-65,66%	15,10	14,88	1,02 (0,88 a 1,18)
≥65,71%	20,61	16,72	1,23 (1,08 a 1,40)

También se encontró un diferente patrón de efectos adversos no hemorrágicos, con mayor incidencia de rivaroxabán de síncope, colelitiasis e hipoglucemia⁴.

Reacciones adversas¹

En el estudio ROCKET-AF³⁻⁵ no se detectaron diferencias significativas en la variable principal de seguridad compuesta de hemorragia grave o no grave clínicamente relevante que ocurrió en 1.475 pacientes tratados con rivaroxabán y en 1.499 pacientes tratados con warfarina, 14,9%/año y 14,5%/año, respectivamente.

Dentro de las variables secundarias, la frecuencia de hemorragia grave fue similar, la frecuencia de hemorragia intracranial fue significativamente inferior con rivaroxabán y la frecuencia de hemorragia gastrointestinal fue mayor con rivaroxabán. Ver tabla 3.

Las reacciones adversas notificadas en todos los estudios son:

- **Frecuentes (≥ 1% a <10%):** hemorragias, anemia, mareos, cefalea, síncope, taquicardia, hipotensión, prurito, exantema, equimosis, dolor en las extremidades, fiebre, edema periférico, fatiga y astenia, aumento de las transaminasas.
- **Poco frecuentes (≥ 0,01% a <1%):** trombocitemia, reacciones alérgicas, sequedad de boca, insuficiencia renal, malestar general, edema localizado, aumentos de bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, lipasa, amilasa y GGT, secreción de herida.
- **Raras (≥ 0,001% a <0,01%):** ictericia, aumento de bilirrubina conjugada.
- **Frecuencia desconocida:** pseudoaneurisma tras intervención, insuficiencia renal.

Advertencias y precauciones¹

- **Riesgo de hemorragia:** en los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (por ejemplo, epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado. En pacientes con factores de riesgo hemorrágico (insuficiencia renal o hepática, interacciones medicamentosas, trastornos de la coagulación, hipertensión arterial grave y no controlada, enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa, úlcera gastrointestinal reciente, retinopatía vascular, hemorragia intracranial o intracerebral reciente, anomalías vasculares intramedulares o intracerebrales, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, bronquiectasias o antecedentes de hemorragia pulmonar) se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos de complicaciones hemorrágicas después del inicio del tratamiento. Esto puede hacerse mediante exámenes físicos periódicos de los pacientes, una observación estrecha del drenaje de las heridas y determinaciones periódicas de hemoglobina. Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.
- **Pacientes con prótesis valvulares:** no se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto,

no hay datos que apoyen que rivaroxabán 20 mg (15 mg en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave) proporcione una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con rivaroxabán en estos pacientes.

- **Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas:** se interrumpirá la administración de rivaroxabán por lo menos 24 h antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención. Debe reiniciarse lo más pronto posible la administración de rivaroxabán después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada.

Uso en situaciones especiales¹

- **Embarazo:** contraindicado.
- **Lactancia:** contraindicado.
- **Fertilidad:** no hay estudios en humanos.
- **Insuficiencia renal:** no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con *insuficiencia renal leve* (CICr de 50 a 80 ml/min). En pacientes con *insuficiencia renal moderada* (CICr de 30 a 49 ml/min) o *grave* (CICr de 15 a 29 ml/min), la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día. En pacientes con *insuficiencia renal grave* (CICr de 15 a 29 ml/min) las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente por lo que debe usarse con precaución. No se recomienda su uso en pacientes con un CICr <15 ml/min. Debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y que reciben de forma concomitante otros tratamientos que actúen como inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, telitromicina) ya que el modelo farmacocinético muestra un incremento de las concentraciones de rivaroxabán en estos pacientes.
- **Insuficiencia hepática:** contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a

coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

- **Niños:** no se ha establecido la seguridad y eficacia. No está recomendado en menores de 18 años.
- **Ancianos:** no es necesario ningún ajuste de dosis.

Interacciones¹

- No se recomienda en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos principios activos son *inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp* y pueden, por lo tanto, aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante, que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia. Cabe esperar que el fluconazol tenga un menor efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede administrarse concomitantemente con precaución.
- Precaución con los pacientes que reciben tratamiento concomitante con *medicamentos que afectan a la hemostasia*, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ácido acetilsalicílico, inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos. Para los pacientes con riesgo de sufrir una enfermedad gastrointestinal ulcerosa, deberá considerarse un tratamiento profiláctico adecuado.
- Los *inductores potentes del CYP3A4* (p. ej. rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) pueden causar una disminución de las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán, por lo que, si se usan, deben administrarse concomitantemente con precaución.
- Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con rivaroxabán.
- No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán

concomitantemente con midazolam, digoxina, atorvastatina u omeprazol.

Plan de Riesgos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)⁴

La EMA ha establecido un plan de riesgos asociado a rivaroxabán que incluye los riesgos de hemorragia, aumento de enzimas hepáticas y bilirrubina, de lipasas y amilasas, deterioro renal, aumento de creatinina, falta de información sobre cirugía ortopédica diferente de cadera y rodilla, uso en pacientes con insuficiencia renal grave, ausencia de antídoto, falta de información sobre pacientes que toman inhibidores del CYP3A4 y del P-gp distintos de antimicóticos azólicos e inhibidores de la proteasa, uso en embarazadas y mujeres lactantes, en pacientes con prótesis valvulares y uso a largo plazo en la vida real.

ANÁLISIS COMPARATIVO

i.- Fármacos comparadores: warfarina, acenocumarol (se extrapolan los resultados de warfarina a acenocumarol, que es el AVK mayoritariamente utilizado en nuestro medio).

Eficacia. No se han mostrado diferencias en las variables de eficacia. Los análisis apoyan la no inferioridad pero no demuestran superioridad.

Conclusión: NO INFERIOR.

Seguridad. Una menor incidencia de hemorragia intracraneal, pero mayor incidencia de hemorragia a nivel de mucosas.

Donde el control del INR era adecuado, los AVK tuvieron menos riesgo hemorrágico.

El informe de la EMA señala dudas razonables sobre la comunicación de los efectos adversos en el ensayo principal.

No hay antídoto en caso de anticoagulación excesiva.

Ver tabla 5 de valoración de seguridad comparada.

Conclusión: DIFERENTE.

Pauta. No requiere determinaciones de INR ni dosis irregulares.

Conclusión: MEJOR.

Coste. MÁS CARO.

Tabla 5. Valoración de la seguridad comparada.

		RIVAROXABÁN	AVK
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM	A partir de los criterios especificados (superior, semejante, inferior)	Inferior si hay un control adecuado del INR.	
EFECTOS ADVERSOS MÁS RELEVANTES	Hemorragia grave y no grave clínicamente relevante ⁵	20,74%	20,34%
	Hemorragia grave ⁵	5,55%	5,42%
	Hemorragia relevante en sitios con control de INR ⁴	28,7%	24,1%
	Hemorragia grave en sitios con control de INR ⁵	8,4%	6,0%
	Eventos adversos graves ⁵	35,00%	36,46%
TASA DE ABANDONOS	Indicar % de abandonos por RAM de los principales ECA ⁵	15,72%	15,19%
LIMITACIONES DE LA POBLACION ESTUDIADA	Niños (Sí/No)	Sin datos	Sin datos
	Ancianos (Sí/No)	No	No
	Embarazo (Sí/No)	Contraindicado	Contraindicado
	Lactancia (Sí/No)	Contraindicado	Se puede usar

	Comorbilidad: •Insuficiencia hepática (IH) •Insuficiencia renal (IR) •Otros	Contraindicado IH e IR graves Se puede usar en IR moderada	Contraindicado IH e IR graves Se puede usar en IR moderada
INTERACCIONES	Impacto sobre la salud (+, ++, +++)	A nivel de metabolismo hepático ++	Múltiples (se controlan con el INR)++
		Fármacos que afectan la coagulación +++	Fármacos que afectan la coagulación +++
			Interacciones con alimentos (se controlan con el INR)++
EFFECTO DE CLASE	Sí/No (describir)	Hemorragias No hay antídoto	Hemorragias Existe antídoto
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN	Relacionados con la posología y con la forma de administración	Seguimiento menos estrecho del paciente	Por dosis irregulares y necesidad de cambios de dosis
PLAN DE RIESGOS		Sí	No
ALERTAS DE SEGURIDAD		No	No
DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO	Sí/No (describir fuente)	No	Sí (varios estudios de cohorte) ⁹

ii.- Fármacos comparadores: dabigatrán.

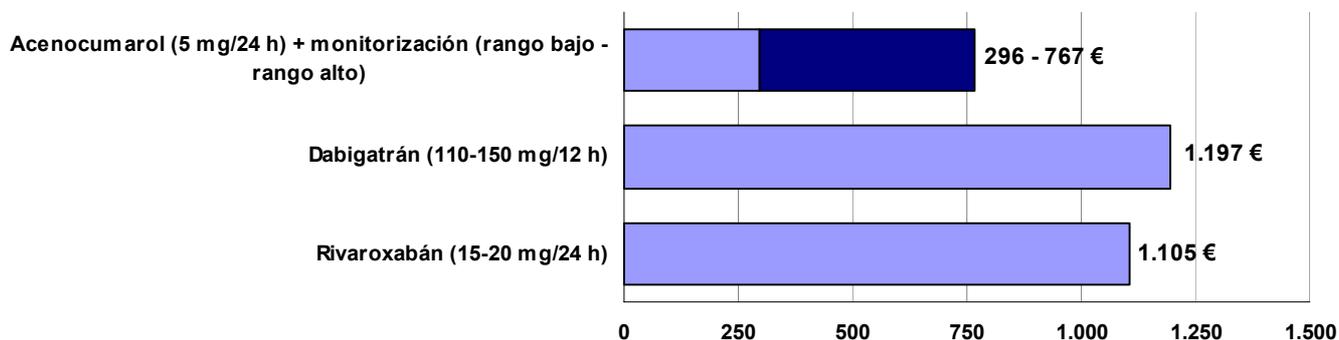
No se pueden extraer conclusiones firmes sobre la eficacia y seguridad relativa con dabigatrán debido a la ausencia de comparaciones directas y a las diferencias en el diseño de los estudios. El ROCKET-AF era doble ciego y los pacientes eran de más riesgo que los del ensayo RE-LY con dabigatrán. Se han realizado comparaciones indirectas que no han mostrado diferencias relevantes^{7,8,10-13}.

Pauta. Administración una vez al día.

Conclusión: MEJOR.

Coste. MÁS BARATO.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO (€)



NOTA: la monitorización del INR oscila entre 285-720 €/paciente/año en la CAPV.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La FA es la arritmia cardiaca crónica más frecuente, estimándose que la padece un 8,5% de la población española mayor de 60 años. La FA confiere a los pacientes que la padecen un riesgo de ictus y embolia sistémica superior en cinco veces al de la población general. Para la prevención del ictus y la embolia, los anticoagulantes orales son los medicamentos más utilizados. La indicación del tratamiento anticoagulante se basa en la valoración del riesgo, siendo el instrumento más recomendado la escala CHADS₂. El tratamiento con AVK manteniendo un INR entre 2,0 y 3,0 ha demostrado ser efectivo en estos pacientes, pero esta estrategia requiere una monitorización cuidadosa. Rivaroxabán es un nuevo anticoagulante con el que se obvia esta necesidad, pero sin haber demostrado ventajas en seguridad ni en eficacia.

La ausencia de controles de coagulación con rivaroxabán supone un desconocimiento para el clínico del cumplimiento terapéutico y del control antitrombótico. El que rivaroxabán se administre sin ningún control analítico de seguimiento hace temer un grado elevado de incumplimiento como ocurre con otros tratamientos crónicos. La falta de disponibilidad de un antídoto adecuado dificulta el manejo del fármaco al impedir la reversión inmediata de la anticoagulación.

La no superioridad frente a AVK en las variables de eficacia, las incertidumbres de seguridad de la nueva terapia, el desconocimiento de su seguridad a largo plazo, la falta de seguimiento del paciente al no ser necesaria la monitorización del efecto, la falta de antídoto y el precio hacen que, en todo caso, su uso deba limitarse a aquellos pacientes en los que no es posible un buen control con AVK.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado los criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular¹⁴ en los que recomienda que para iniciar tratamiento con uno de los nuevos anticoagulantes (rivaroxabán, dabigatrán, apixabán)

el paciente debe cumplir todos los criterios siguientes:

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) cuando se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico.
 - c. Ictus isquémico con criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC, definido como la combinación de HAS-BLED ≥ 3 y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples. Los nuevos anticoagulantes podrían representar un beneficio en comparación con AVK en estos pacientes debido a su menor potencial para inducir HIC.
 - d. Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR. Entre otras opciones terapéuticas, los nuevos anticoagulantes podrían representar una alternativa en estos pacientes.
 - e. Pacientes en tratamiento con AVK que han presentado episodios hemorrágicos graves a pesar de un buen control de INR. Entre otras opciones terapéuticas, los nuevos anticoagulantes podrían representar una alternativa, salvo en el caso de hemorragia gastrointestinal, ya que dabigatrán y rivaroxabán aumentaron el riesgo de hemorragias gastrointestinales en estudios comparativos con AVK.
 - f. 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 TRT sea inferior al 65%, calculado por el método de Rosendaal. En los casos en los que este método no esté disponible, se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico sea inferior al 60%. En cualquiera de los supuestos, el periodo de

valoración es de al menos los últimos 6 meses, excluyendo los INR del primer mes (en caso de ajuste inicial de dosis) o periodos de cambio debidos a intervenciones quirúrgicas u otros procedimientos invasivos, manipulaciones dentales, etc. que conlleven la modificación de la pauta de AVK.

- g. Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.
4. Ausencia de contraindicaciones específicas para los nuevos anticoagulantes.
5. Capacidad para entender el riesgo beneficio de la anticoagulación y/o con atención familiar/social que lo entienda.
6. Historia de buen cumplimiento terapéutico previo que permita intuir de forma razonable la buena adaptación a las instrucciones del nuevo tratamiento.
7. Posibilidad fiable de seguimiento periódico de los controles que sean necesarios (clínicos, seguimiento de la función renal).

Respecto a otros nuevos anticoagulantes, al no disponer de datos provenientes de comparaciones directas, no se puede concluir sobre su eficacia y seguridad relativas, siendo el coste de rivaroxabán algo menor que el de dabigatrán.

OTRAS EVALUACIONES

NICE (Reino Unido): rivaroxabán se recomienda como una opción para la indicación aprobada. La decisión sobre si se debe iniciar el tratamiento con rivaroxabán debe hacerse tras una discusión informada entre el médico y el paciente sobre los riesgos y beneficios de rivaroxabán en comparación con warfarina. Para quienes estén tomando warfarina, los riesgos potenciales y los beneficios de cambiar a rivaroxabán deben considerarse teniendo en cuenta su grado de control del INR¹⁵.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: recomienda que rivaroxabán se financie en aquellos pacientes en los que warfarina esté indicada, y que cumplan todos los criterios siguientes: ser incapaz de lograr una adecuada anticoagulación con warfarina y tener una puntuación CHADS₂ ≥ 2¹⁶.

CONCLUSIONES

Rivaroxabán es un anticoagulante oral autorizado para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo.

En el ensayo clínico ROCKET-AF, realizado en 14.264 pacientes con fibrilación auricular, se comparó rivaroxabán frente a warfarina. Rivaroxabán (20 mg/24 h) fue no inferior a warfarina (dosis ajustada a INR 2-3) en la variable principal compuesta de eficacia: ictus o embolismo sistémico. No hubo diferencias significativas en la mortalidad, ictus o infarto de miocardio.

No hubo diferencias en la variable principal compuesta de seguridad: hemorragia grave y no grave clínicamente relevante: 14,9%/año rivaroxabán frente a 14,5%/año warfarina. El patrón de hemorragias de rivaroxabán fue diferente al de warfarina: sin diferencias en hemorragias graves, menor incidencia de hemorragia intracraneal pero mayor incidencia de hemorragia gastrointestinal.

No hay comparaciones directas con otros nuevos anticoagulantes orales.

Rivaroxabán presenta ciertas ventajas: no precisa monitorizar el INR ni realizar los ajustes de dosis correspondientes y no presenta riesgo de interacciones con algunos componentes de la dieta y con otros medicamentos. Sin embargo, sus desventajas son: no disponer de un antídoto específico que revierta su acción, su perfil de seguridad no suficientemente conocido, la posible influencia de la no monitorización sobre la adherencia al tratamiento y su coste.

Rivaroxabán, al igual que dabigatrán, podría ser una alternativa a los antagonistas de la vitamina K (AVK) cuando estos estén contraindicados, cuando no se pueda vigilar adecuadamente el INR, cuando el INR se mantenga con frecuencia fuera de rango, en pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal, en ictus isquémico con alto riesgo de hemorragia intracraneal y cuando se produzcan episodios tromboembólicos arteriales graves o hemorrágicos graves con el INR en rango correcto. Los pacientes en tratamiento con un AVK y con

control adecuado del INR no se beneficiarían del cambio de terapia a rivaroxabán.

FRASE RESUMEN: “Con el INR bien controlado, seguir con acenocumarol.”

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 Xarelto®. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
2. CHMP Summary of opinion (post authorisation). Xarelto, rivaroxaban. London (UK): European Medicines Agency; 2012 Oct. EMA/CHMP/676157/2012. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu>
3. 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.
4. CHMP Assessment Report. Xarelto INM:rivaroxaban. London (UK): European Medicines Agency; 2011 Sep. Procedure No. EMEA/H/C/000944/II/0012. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500120735.pdf
5. Xarelto (rivaroxaban). Medical Review(s). Silver Spring (MD): U.S. Food and Drugs Administration; 2011 Aug. Application No.: 202439.
6. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, et al. Rivaroxaban vs. Warfarin in Japanese Patients With Atrial Fibrillation. *Circ J*. 2012;76:2104-11.
7. Abdel-Kader L, Vega MD, Márquez S, Navarro JA, Rodríguez R, Romero A, et al. Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2012. Informe 2/2012. URL: www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA.
8. Wells G, Coyle D, Cameron C, Steiner S, Coyle K, Kelly S, et al. Canadian Collaborative for Drug Safety, Effectiveness and Network Meta-Analysis; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Safety, effectiveness, and cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. April 2012. Ottawa: CADTH. Disponible en: http://www.cadth.ca/media/pdf/NOAC_Therapeutic_Review_final_report.pdf
9. Bloomfield HE, Taylor BC, Krause A, et al. Safe and Effective Anticoagulation in the Outpatient Setting: A Systematic Review of the Evidence [Internet]. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2011 Feb. APPENDIX B, EVIDENCE TABLES. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54607/>
10. Testa L, Agnifili M, Latini RA, Mattioli R, Lanotte S, de Marco F, et al. Adjusted indirect comparison of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *QJM*. 2012;doi:10.1093/qjmed/hcs114.
11. Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, Choudhry NK, Avorn J. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(4):480-6.
12. Lip GY, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):738-46.
13. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjoth F, Lip GY. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ*. 2012;345:e7097.
14. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Madrid (ES): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2012 Sep. Informe de utilidad terapéutica UT/V/1/26062012.
15. Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. National Institute for Health and Clinical Excellence - Technology Appraisals 2012.
16. Rivaroxaban - Atrial fibrillation, stroke prevention. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Common Drug Review 2012.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, 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; Comarca Interior. Osakidetza.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; 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.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
					(tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)		
ROCKET AF ^{3,4} Patel MR, et al. N Engl J Med 2011;365(10):883-91. 011630 Financiado por Bayer y Johnson & Johnson	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico Objetivo: Comparar el rivaroxabán con la warfarina en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular y riesgo de ictus de moderado a alto. Duración: 590 d mediana (tratamiento)	Criterios de inclusión: pacientes de al menos 18 años con fibrilación auricular no valvular y antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio o al menos dos de los siguientes factores de riesgo: insuficiencia cardiaca o fracción de eyección ≤35%, hipertensión, edad ≥75 años, diabetes mellitas. Criterios de exclusión: ictus graves en tres meses previos o ictus en 14 días previos, embarazo o lactancia, estenosis mitral, prótesis valvular, cardioversión programada, fibrilación auricular transitoria, mixoma auricular o trombo en ventrículo izquierdo, endocarditis activa, hemorragia activa o un alto riesgo de hemorragia, enfermedad hepática importante, insuficiencia renal grave (CICr <30 ml/min), requerir terapia anticoagulante para otro problema, tratamiento con AAS>100 mg/d o AAS+tienopiridinas Edad media 73 años CHADS² media 3,5	Rivaroxabán 20 mg/d (15 mg/d si CICr 30-49 ml/min) (RIV) n =7131 Warfarina dosis ajustada para INR 2,0 a 3,0 (WAR) n=7133	Variables principales: Eficacia: Compuesta de ictus y embolia sistémica Seguridad: Hemorragia grave y no grave clínicamente relevante Variables secundarias: 1-Compuesta de ictus, embolia sistémica y muerte de causa cardiovascular. 2-Compuesta de ictus, embolia sistémica y muerte de causa cardiovascular e infarto de miocardio. Efectos adversos	Eventos/100 pacientes-año Variable principal eficacia: RIV (n=7081): 2,1 WAR (n=7090): 2,4 HR= 0,88 (0,75 a 1,03) Hemorragia relevante RIV (n=7111): 14,9 WAR (n=7125): 14,5 HR=1,03 (0,96 a 1,11) Variable secundaria 1 RIV (n=7081): 4,5 WAR (n=7090): 4,8 HR= 0,94 (0,84 a 1,05) Variable secundaria 2 RIV (n=7081): 5,2 WAR (n=7090): 5,6 HR= 0,93 (0,83 a 1,03) Ictus RIV (n=7081): 2,0 WAR (n=7090): 2,2 HR= 0,90 (0,76 a 1,07) Infarto de miocardio RIV (n=7081): 1,0 WAR (n=7090): 1,1 HR= 0,91 (0,72 a 1,16) Muerte RIV (n=7081): 4,5 WAR (n=7090): 4,9 HR= 0,92 (0,82 a 1,03) Hemorragia grave RIV (n=7111): 3,6 WAR (n=7125): 3,45 HR=1,04 (0,90 a 1,20)	¿Considera adecuado el comparador? Sí. ¿Considera adecuada la variable de medida? Sí. ¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? Sí. ¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? Dudoso. El control del INR en el grupo de warfarina era deficiente (55% del tiempo en rango). Se han hecho análisis adicionales de subgrupos. Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio Hay dudas razonables sobre la comunicación de los efectos adversos en centros con control del INR deficiente.	Aleatoriz.: 1+1 Ciego: 1+1 Pérdidas: 1 Total: 5 Tiempo con INR en rango: 55%

					<p>Hemorragia intracraneal RIV (n=7111): 0,49 WAR (n=7125): 0,74 HR=0,67 (0,47 a 0,93)</p> <p>Hemorragia gastrointestinal grave RIV (n=7111): 2,00 WAR (n=7125): 1,24 HR=1,60 (1,29 a 1,98)</p> <p>Pacientes con efectos adversos graves (no considera los incluidos en la variable principal): RIV (n=7111): 35,0% WAR (n=7125): 36,5% RR=0,96 (0,92 a 1,00)</p> <p>Abandonos por EA RIV (n=7111): 15,7% WAR (n=7125): 15,2%</p>	
--	--	--	--	--	--	--

Hemorragia grave: sangrado clínicamente evidente con cualquiera de los siguientes: resultado mortal, afectación de un sitio anatómico crítico (intracraneal, espinal ocular, pericárdico, articular, retroperitoneal, o intramuscular con síndrome compartimental), caída en la concentración de hemoglobina > 2 g/dl, transfusión de más de dos unidades de sangre total o concentrado de hematíes, o discapacidad permanente.
Hemorragia grave y no grave clínicamente relevante: hemorragia grave o aquel sangrado evidente que requiera intervención médica, contacto no programado (visita o telefónico) con un médico, interrupción temporal del fármaco en estudio, dolor, o alteración de las actividades diarias.