

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN

### INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	<b>RIVAROXABAN</b>
Nombre comercial y presentaciones	▲ <b>XARELTO®</b> (Bayer) 15 mg 28 comp (84,80€) 20 mg 28 comp (84,80€)
Grupo terapéutico	B01AF: Inhibidores directos del factor Xa
Condiciones de dispensación	Con receta médica y visado de inspección
Procedimiento de autorización	Centralizado
Fecha de autorización	Enero 2012
Fecha de comercialización	Junio 2012
Fecha de evaluación	Febrero 2013

### INDICACIONES<sup>1</sup>

#### 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 cardiaca congestiva, hipertensión, edad  $\geq$  75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos (15 mg, 20 mg).**

#### Otras indicaciones:

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 mg, 20 mg).

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 valvular<sup>2</sup>. En los que se dice 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 que con criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC, definido como la combinación de HAS-BLED  $\geq$  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 antagonistas de la vitamina K (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).

## MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

El 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 el dabigatrán (inhibidor directo de la trombina) y comparte mecanismo de acción con el apixabán.

## FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>

Se absorbe rápidamente tras su administración oral y alcanza concentraciones máximas entre 2 a 4 horas después de tomar el 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 el rivaroxabán de 15 mg y 20 mg debe tomarse con alimentos. La unión a proteínas plasmáticas humanas es alta, del 92% al 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 horas y en personas de edad avanzada de 11 a 13 horas.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

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 AVK a rivaroxabán*

En el caso de pacientes tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica, deberá interrumpirse el tratamiento con 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 están bajo tratamiento con rivaroxabán y AVK el INR puede determinarse a partir de las 24 horas 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 horas 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 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (p. ej., heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (p. ej., 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 CLÍNICA**

Esta indicación se apoya en el estudio ROCKET-AF<sup>3-5</sup>, el estudio de apoyo J-ROCKET<sup>6</sup> no es aplicable en nuestro medio por lo que basaremos nuestra evolución en el estudio principal.

El ROCKET-AF es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, que comparó rivaroxabán a dosis de 20 mg/día frente a warfarina dosificada en función del INR en 14.264 pacientes con fibrilación auricular no valvular y CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$ . La mayor parte de los pacientes habían sufrido un tromboembolismo previo o presentaban 3 o más factores de riesgo, por lo que eran de alto riesgo.

Este estudio se diseñó como de no inferioridad. La mediana de duración del estudio fue de 590 días de tratamiento y de 707 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, el 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. Se observó una menor incidencia de hemorragia intracraneal. 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.

Los análisis apoyan la no inferioridad pero no demuestran superioridad.

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio ROCKET-AF

Tasas por 100 pacientes-año		Rivaroxabán	Warfarina	HR (IC95%)
<b>Variable principal eficacia</b>	<b>Ictus o embolia sistémica</b>	<b>2,12</b>	<b>2,42</b>	<b>0,88 (0,74 a 1,03)</b>
Variables secundarias	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)
	Muerte	4,52	4,91	0,92 (0,82 a 1,03)
	Ictus	1,99	2,22	0,90 (0,76 a 1,07)
	Infarto de miocardio	1,02	1,11	0,91 (0,72 a 1,16)

Hay un aspecto que pudiera haber sesgado los resultados a favor de rivaroxabán, el bajo control de INR que obtuvieron los pacientes tratados con warfarina; concretamente del 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 cercanos al 65%<sup>5</sup>. El 64% en el ensayo RE-LY con dabigatrán y el 62% en el ARISTOTLE con apixaban<sup>7</sup>.

No se encontraron diferencias significativas de eficacia en función del grado de control del INR de cada centro, ni siquiera en los centros con mal control del INR.

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

Ictus o embolia sistémica <sup>4</sup>			
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-ROCKET<sup>6</sup> 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 CICr <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<sup>1</sup>

La tabla 3 muestra los principales resultados de seguridad del estudio ROCKET-AF<sup>3-5</sup>. 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. Comparado con warfarina se encontró un diferente patrón de efectos adversos hemorrágicos. Aunque no se encontraron diferencias en hemorragias graves, 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.

Tabla 3. Resultados de seguridad del estudio ROCKET-AF

Tasas por 100 pacientes-año		Rivaroxabán	Warfarina	HR (IC95%)
<b>Variable principal seguridad</b>	<b>Hemorragia grave y no grave clínicamente relevante</b>	<b>14,91</b>	<b>14,52</b>	<b>1,03 (0,96 a 1,11)</b>
	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 <sup>7,8</sup>	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 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 del fármaco en estudio, dolor, o alteración de las actividades diarias.

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

<b>Hemorragia grave y no grave clínicamente relevante<sup>4</sup></b>			
≤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)
<b>Hemorragia grave<sup>5</sup></b>			
≤46,8%	2,47	3,25	0,76 (0,55 a 1,06)
46,8-55,9%	3,39	3,54	0,95 (0,71 a 1,27)
55,9-63,9%	3,25	3,43	0,95 (0,72 a 1,27)
≥63,9%	5,15	3,50	1,47 (1,14 a 1,89)

Se vio que en aquellos 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 peor control del INR la tasa de hemorragias con rivaroxabán fuera menor que la de los centros con mejor control (tabla 4). 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 hemorrágicos<sup>4</sup>. Pero las regiones con peor control del INR eran las de mayor cumplimiento<sup>5</sup>.

También se encontró un diferente patrón de efectos adversos no hemorrágicos, con más incidencia con rivaroxabán de síncope, coleditiasis e hipoglucemia<sup>4</sup>.

#### ► Reacciones adversas

Frecuentes (1/100 a <1/10): 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 (1/1.000 a <1/100): 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 (1/10.000 a <1/1.000): Ictericia, aumento de bilirrubina conjugada.

Frecuencia desconocida: Pseudoaneurisma tras intervención, insuficiencia renal.

#### ► Contraindicaciones<sup>1</sup>

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 conocidos o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares importantes intraespinales o intracerebrales<sup>9</sup>.

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, apixaban, dabigatran, etc), excepto en cambios de tratamiento de o a rivaroxaban o cuando se administra heparina a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial<sup>9</sup>.

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

Embarazo y lactancia

## ► Advertencias y precauciones<sup>1</sup>

### *Riesgo de hemorragia*

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. 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 intracraneal 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 horas 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.

## ► Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>

**Embarazo:** Contraindicado.

**Lactancia:** Contraindicado.

**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) se recomiendan las siguientes pautas posológicas: 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 (p.ej., 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.

**Fertilidad:** No hay estudios en humanos.

## ► Interacciones<sup>1</sup>

No se recomienda en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., 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.

Debe tenerse cuidado si los pacientes 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)<sup>4</sup>

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, sobre 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 amitóticos azólicos e inhibidores de la proteasa, sobre uso en embarazadas y mujeres lactantes, en pacientes con prótesis valvulares, sobre uso a largo plazo en la vida real.

<b>Tabla 3. VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA</b>			
		<b>RIVAROXABÁN</b>	<b>AVK (WARFARINA)</b>
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 <sup>5</sup>	20,74%	20,34%
	Hemorragia grave <sup>5</sup>	5,55%	5,42%
	Hemorragia relevante en sitios con control de INR <sup>4</sup>	28,7%	24,1%
	Hemorragia grave en sitios con control de INR <sup>5</sup>	8,4%	6,0%
	Eventos adversos graves <sup>5</sup>	35,00%	36,46%
TASA DE ABANDONOS	Indicar % de abandonos por RAM de los principales ECAs <sup>5</sup>	15,72%	15,19%
LIMITACIONES DE LA POBLACION ESTUDIADA	Niños (SI/NO)	Sin datos	Sin datos
	Ancianos (SI/NO)	NO	NO
	Embarazo (SI/NO)	Contraindicado	Contraindicado
	Lactancia (SI/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)++
EFECTO DE CLASE	SI/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		Si	No
ALERTAS DE SEGURIDAD		No	No
DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO	Si/No (describir fuente)	No	Si (varios estudios de cohorte) <sup>10</sup>

## **RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO**

### **Fármacos comparadores:**

warfarina, acenocumarol (se extrapolan los resultados de warfarina a acenocumarol, que es el AVK mayoritariamente utilizado en nuestro medio)

**Eficacia: NO INFERIOR**



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

**Seguridad: DIFERENTE**

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.

**Pauta: MEJOR**

No requiere determinaciones de INR ni dosis irregulares.

**Coste: SUPERIOR**

**Fármacos comparadores:** dabigatrán

No podemos sacar conclusiones firmes sobre la eficacia y seguridad relativa con dabigatrán debido a la ausencia de comparaciones directas y diferencias en el diseño de los estudios. El ROCKET-AF era doble ciego y los pacientes eran de más riesgo que los de ensayo RE-LY con dabigatrán. Se han realizado comparaciones indirectas que no han mostrado diferencias relevantes<sup>7, 8, 11-14</sup>.

**Pauta: MEJOR**

Administración una vez al día.

**Coste: INFERIOR**

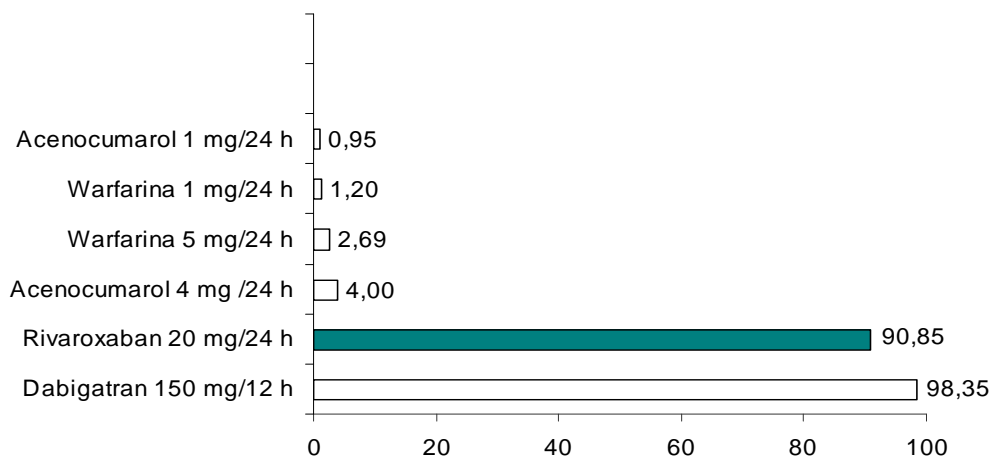
Principio activo y dosis	Presentación	PVP (€)	Coste tratamiento-día
Dabigatrán*150 mg/12 h	Pradaxa 150 mg 60 caps	98,35	3,28
<b>Rivaroxabán* 20 mg/d</b>	<b>Xarelto 20 mg 28 comp</b>	<b>84,80</b>	<b>3,03</b>
Acenocumarol 5 mg/d**	Sintrom 4 mg 20 comp	2,67	0,17
Warfarina 7,5 mg/d**	Aldocumar 5 mg 40 comp	3,59	0,13

Fuente: Nomenclátor Alcántara. Octubre 2012.

\*Necesita visado de inspección.

\*\*DDD

Coste mensual del tratamiento (€)



## LUGAR EN TERAPÉUTICA

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca crónica más frecuente, se estima que la padece un 8,5% de la población española mayor de 60 años. 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 CHADS<sub>2</sub>. 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. El rivaroxabán es un nuevo anticoagulante con el que se obvia esta necesidad, pero sin haber demostrado ventajas en seguridad ni en eficacia. De hecho ha mostrado producir más sangrado en centros en los que el control del INR con AVK era bueno.

La ausencia de controles de coagulación con rivaroxabán supone un desconocimiento para el clínico del cumplimiento terapéutico y del control antitrombótico. El que el 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 al 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.

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

## OTRAS EVALUACIONES

-NICE (Reino Unido): El 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 la persona sobre los riesgos y beneficios de rivaroxabán en comparación con la warfarina. Para quienes estén tomando warfarina, los riesgos potenciales y los beneficios de cambiar a rivaroxabán debe considerarse a la luz de su grado de control del INR<sup>15</sup>.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: recomienda que rivaroxabán se financie en quien la warfarina esté indicada, y que cumplan todos los criterios siguientes: Ser incapaz de lograr una adecuada anticoagulación con warfarina, y tener una puntuación CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$ <sup>16</sup>.

## CONCLUSIONES

- El rivaroxabán es un anticoagulante oral que no requiere control del INR pero carece de antídoto.
- El rivaroxabán ha mostrado una eficacia y seguridad comparables a la de warfarina en un ensayo en el que el control del INR con este último era deficiente.
- Donde el control del INR con warfarina era adecuado, no se encontraron diferencias en ictus o embolismo sistémico y se produjeron menos hemorragias con warfarina.
- No hay comparaciones directas con otros nuevos anticoagulantes orales.
- Hasta no tener más evidencias de su seguridad y por su elevado coste, su lugar en terapéutica se reserva a los pacientes en los que no es posible conseguir una anticoagulación adecuada con antagonistas de la vitamina K.

**FRASE RESUMEN: Con el INR bien controlado, y en situación clínica estable, seguir con acenocumarol.**

## CALIFICACIÓN: “APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS”



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.

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, País Vasco y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

### COMITÉ DE REDACCIÓN

Cristina Alonso, Médico EAP, Sector Zaragoza I. Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III. Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M<sup>a</sup> José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel. Begoña de Escalante, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Clínico Lozano Blesa. Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro. María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca. Miren Arantzazu García, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz. Julián Gómez, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Miguel Servet. Miguel Guiu, Médico EAP, Sector Alcañiz. Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I. M<sup>a</sup> Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M<sup>a</sup> Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Nadeia Sainz, Farmacéutica AP, Sector Calatayud. Fernando Sebastián. Director de coordinación asistencial, Servicio Aragonés de Salud. Francisco Javier Tortosa, Médico EAP, Sector Huesca.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Xarelto (Rivaroxaban). Bayer Pharma AG. [Disponible en: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). actualizado 20/01/2012].
2. 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/V1/26062012.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(10):883-91.
4. CHMP Assesment Report. Xarelto INM:rivaroxaban. London (UK): European Medicines Agency; 2011 Sep. Procedure No. EMEA/H/C/000944/II/0012. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.
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, et al. Rivaroxaban vs. Warfarin in Japanese Patients With Atrial Fibrillation. Circ J 2012;76:2104-11.

7. Abdel-Kader Martín L, Vega Coca MD, Márquez Peláez S, Navarro Caballero JA, Rodríguez López R, Romero Tabares A, Beltrán Calvo C, Molina López T. 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](http://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](http://www.cadth.ca/media/pdf/NOAC_Therapeutic_Review_final_report.pdf).
9. CHMP Summary of opinion (post authorisation). Xarelto, rivaroxaban. London (UK): European Medicines Agency; 2012 Oct. EMA/CHMP/676157/2012. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
10. 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/>.
11. Testa L, Agnifili M, Latini RA, et al. Adjusted indirect comparison of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. QJM 2012;doi:10.1093/qjmed/hcs114.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
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.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
ROCKET AF <sup>3, 4</sup>  Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365(1 0):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: mediana 590 d (tratamiento)	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  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 mellitus,  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 activo 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	<b>Variables principales: Eficacia:</b> Compuesta de ictus y embolia sistémica  <b>Seguridad:</b> Hemorragia grave y no grave clínicamente relevante  <b>Variables secundarias:</b> 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	<b>Eventos/100 pacientes-año</b> <b>Variable principal eficacia:</b> 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)	El control del INR en el grupo de warfarina era deficiente (55% del tiempo en rango). Se han hecho análisis adicionales de subgrupos.  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 grave RIV (n=7111): 3,6 WAR (n=7125): 3,45 HR=1,04 (0,90 a 1,20)</p> <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.

Estudio (referencia): **ROCKET AF**

Fecha de revisión: agosto 2012

	<b>SI /NO</b>	<b>JUSTIFICAR</b>
<b>¿Considera adecuado el comparador?</b>	SI	
<b>¿Considera adecuada la variable de medida?</b>	Si	
<b>¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?</b>	SI	
<b>¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?</b>  <b>-Incluir NNT</b> (cuando proceda)	Dudoso	El control del INR en el grupo de warfarina era deficiente (55% del tiempo en rango). Se han hecho análisis adicionales de subgrupos.
<b>Comentarios:</b> 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.