



# Rivaroxabán

Rivaroxaban



Centro Andaluz de Documentación  
e Información de Medicamentos  
(CADIME)

**Informes de Evaluación de  
Medicamentos**

# **Rivaroxabán**

INFORME (2)

**2013**

# Rivaroxabán

## Informes de Evaluación de Medicamentos.

Los informes de evaluación de medicamentos, editados por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía.

La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

*Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos.*

[www.cadime.es](http://www.cadime.es)

Cuesta del Observatorio, 4. Campus Universitario de Cartuja s/n

18080 Granada

España – Spain

### **CADIME:**

Victoria Jiménez Espínola. *Farmacéutica. CADIME.* M<sup>a</sup> del Mar Láinez Sánchez. *Médico. CADIME.* Estrella Martínez Sáez. *Farmacéutica. CADIME.* Begoña Martínez Vázquez. *Traductora. CADIME.* Antonio Matas Hoces. *Farmacéutico. CADIME.* M<sup>a</sup> Teresa Nieto Rodríguez. *Farmacéutica. CADIME.* María Mingorance Ballesteros. *Documentalista. CADIME.* Carmen Suárez Alemán. *Farmacéutica. Coordinadora científica de CADIME. AETSA*

### **Revisores externos:**

M<sup>a</sup> Carmen Montero Balosa, *Farmacéutica de Atención Primaria, Distrito Aljarafe, Sevilla* y Felix Igea Arisqueta, *Médico de Familia, Consultorio de el Guijo, Unidad de Gestión clínica de Pozoblanco, Córdoba.*

**Fecha de finalización del informe:** marzo de 2013

**ISSN:** 2255-4491

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.11119/IEM2013-02>

**Este documento puede citarse como:**

Rivaroxabán. Inf Eval Medicam. [Internet] 2013 [consultado: (\*)]; (2): [36 p.].  
<http://dx.doi.org/10.11119/IEM2013-02> Disponible en:

(\*): Fecha en la que se consulta el informe

---

## **Conflicto de Intereses**

Todos los miembros del grupo de trabajo han realizado una declaración de conflicto de intereses.

El equipo de CADIME y los revisores externos han declarado no tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.

## Índice

<b>LISTADO DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>16</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>17</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>18</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>23</b>
<b>CONCLUSIONES: ANÁLISIS COMPARATIVO .....</b>	<b>25</b>
<b>RECOMENDACIONES: LUGAR EN TERAPÉUTICA.....</b>	<b>27</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>28</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>34</b>

## Listado de abreviaturas

AAS: Ácido acetilsalicílico  
*Association / Heart Rhythm Society*  
ACO: Anticoagulante oral  
AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
AINE: Antiinflamatorios no esteroideos  
AVK: Anticoagulante antagonista de vitamina K  
CmENM: Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos  
ECA: Ensayo clínico aleatorio  
*EMA: European Medicines Agency*  
EP: Embolia pulmonar  
*EPAR: European Public Assessment Report*  
ES: Embolismo sistémico  
FA: Fibrilación auricular  
INR: *International normalized ratio*  
ITT: por intención de tratar  
NNT: Número de pacientes a tratar  
NNT<sub>B</sub>: número necesario a tratar para producir un beneficio PB: Placebo.  
NNT<sub>D</sub>: número necesario a tratar para producir un daño  
PNT: Procedimiento normalizado de trabajo  
PP: por protocolo  
RA: Riesgo absoluto  
RAR: Reducción absoluta de riesgo  
*SIGN: Scottish Intercollegiate Network ()*.  
TRT: Tiempo en rango terapéutico  
TVP trombosis venosa profunda  
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

## Resumen

Rivaroxabán es un nuevo anticoagulante oral, inhibidor directo del factor Xa, autorizado para prevención del ictus y embolia sistémica en adultos con fibrilación auricular (FA) no valvular, con uno o más factores de riesgo.

La FA, arritmia cardíaca crónica más frecuente, se asocia con aumento de mortalidad, aparición de ictus y otros eventos tromboembólicos, insuficiencia cardíaca y hospitalizaciones, disminución de calidad de vida y de la capacidad de ejercicio, y disfunción ventricular izquierda. El manejo de los pacientes con FA tiene como objetivo reducir los síntomas y prevenir las complicaciones graves asociadas a la misma. La prevención de las complicaciones tromboembólicas se basa en el tratamiento antitrombótico con anticoagulantes orales o fármacos antiplaquetarios. La decisión de iniciar la terapia antitrombótica, así como la elección de la alternativa farmacológica más adecuada, deben basarse en una valoración individualizada del riesgo tromboembólico y hemorrágico de cada paciente

En pacientes con FA no valvular, con indicación de tratamiento anticoagulante, se recomienda:

- iniciar tratamiento con un AVK en pacientes con FA no valvular, salvo hipersensibilidad o contraindicación; antecedentes de hemorragia intracraneal e ictus isquémico con alto riesgo de hemorragia intracraneal; o imposibilidad o dificultad importante de adecuado seguimiento del INR.
- mantener el tratamiento con AVK en pacientes con buen control del INR; antecedentes de hemorragia gastrointestinal o presencia de patologías digestivas que incrementen el riesgo de sangrado gastrointestinal e insuficiencia renal grave.
- inicio o cambio a los nuevos ACO en aquellos pacientes con: mal control del INR que no sea por falta de adherencia; antecedentes de hemorragia intracraneal, independientemente del grado de control del INR; pacientes con ictus isquémico con alto riesgo de hemorragia intracraneal; alergia o hipersensibilidad demostrada a cumarínicos; efectos adversos graves asociados al tratamiento con AVK; contraindicaciones específicas para el uso de AVK; o, presencia de una interacción farmacológica relevante, de difícil control a pesar del ajuste posológico en función del INR (que no haya sido descrita para los nuevos ACO).

En la actualidad se dispone de cuatro fármacos con indicación en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular: dos antagonistas de la vitamina K) (acenocumarol y warfarina); un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán); y, el inhibidor directo del factor Xa, rivaroxabán, evaluado en este informe.

La eficacia y seguridad de rivaroxaban se ha evaluado frente warfarina en un ECA. No se dispone de estudios comparativos frente a acenocumarol, ni dabigatrán.

Rivaroxaban ha mostrado una eficacia no inferior a warfarina en la variable principal compuesta de ictus o embolia sistémica, sin demostrar la superioridad. La mortalidad



por cualquier causa, el ictus y el infarto de miocardio se evaluaron como variables secundarias y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre rivaroxabán y warfarina.

Tampoco se detectaron diferencias significativas entre rivaroxabán y warfarina, en la variable principal de seguridad compuesta de hemorragia grave y no grave clínicamente relevante (14,9% y 14,5% por año, respectivamente). Entre las variables secundarias la frecuencia de hemorragia grave fue similar para rivaroxabán y warfarina (3,6% vs 3,4%) y la de hemorragia intracraneal inferior con rivaroxabán que con warfarina (RAR= -0,4%; IC95% -0,7% a -0,1%; NNT<sub>B</sub> ~470 para un año); sin embargo la hemorragia gastrointestinal grave fue más frecuente con rivaroxabán que con warfarina (Dif RA= 1,1%; IC95%:0,6% a 1,7%; NNT<sub>D</sub> ~166 en un año).

En los casos en que el control del INR era adecuado, la incidencia de hemorragias resultó mayor con rivaroxabán que con warfarina, con diferencias estadísticamente significativas. La EMA ha señalado dudas razonables sobre la comunicación de los efectos adversos en este ensayo.

Las comparaciones indirectas realizadas hasta la fecha no muestran diferencias sustanciales de rivaroxabán con los nuevos ACO, lo que resulta consistente con una consideración similar de uso.

El rivaroxabán, al igual que dabigatrán, no precisa monitorización y ajuste posológico periódico y tiene menor probabilidad de interacciones con otros fármacos y con alimentos. Sin embargo, no existe antídoto en caso de anticoagulación excesiva. Y, análogamente a otros tratamientos crónicos, la ausencia de seguimiento podría disminuir la adherencia al tratamiento, dificultando además la identificación de los pacientes no cumplidores.

El coste de rivaroxabán es superior a acenocumarol o warfarina y similar a dabigatrán. El impacto económico de la sustitución de los AVK por rivaroxabán podría llegar a alcanzar los 44,4 millones de € en Andalucía.

Teniendo en cuenta las evidencias disponibles, puede concluirse que el rivaroxabán aporta en situaciones concretas y podría utilizarse como alternativa a los AVK en los mismos casos que los nuevos ACO, considerando cada caso, de forma individualizada.

## Summary

Rivaroxaban is a new oral anticoagulant, direct factor Xa inhibitor, approved for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation with one or more risk factors.

Atrial fibrillation (AF), the most common chronic cardiac arrhythmia, is associated with increased rates of mortality, stroke and other thrombo-embolic events, congestive heart failure and hospitalisations, degraded quality of life and reduced exercise capacity, and left ventricular dysfunction. Management of AF patients is aimed at reducing symptoms and at preventing severe complications associated with AF. Prevention of thrombo-embolic complications is based on antithrombotic therapy with oral anticoagulants or antiplatelet agents. The decision to start antithrombotic therapy, as well as the choice of the most appropriate pharmacological alternative should be the result of an individual assessment of the thrombo-embolic and haemorrhagic risks of each patient.

For patients with non-valvular AF and an indication for anticoagulant therapy, the following recommendations should be considered:

- Initiate treatment with a vitamin K antagonist (VKA), except for cases of hypersensitivity or contraindication, history of intracranial haemorrhage and ischaemic stroke at high risk for intracranial haemorrhage, or inability or important difficulty of appropriate INR monitoring.
- Maintain VKA treatment in patients with adequate INR control, history of gastrointestinal haemorrhage or in the presence of digestive disorders which may increase the risk of gastrointestinal bleeding and severe renal impairment.
- Start or switch to new oral anticoagulant (OAC) therapy in patients with poor INR control not due to lack of adherence, history of intracranial haemorrhage (regardless the degree of INR control), patients with ischaemic stroke at high risk for intracranial haemorrhage, allergy or known hypersensitivity to coumarins, serious adverse events associated with VKA therapy, specific contraindications to VKA, or the presence of a significant drug interaction which is difficult to control despite dosage adjustment based on INR (not previously described for new OACs).

There are currently four drugs available with indications for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular AF: two VKAs (acenocoumarol and warfarin), a direct thrombin inhibitor (dabigatran) and the direct factor Xa inhibitor, rivaroxaban, evaluated in this report.

A randomised clinical trial evaluated the efficacy and safety of rivaroxaban *versus* warfarin. There are no comparative studies available *versus* acenocoumarol or dabigatran.

Rivaroxaban was shown to be non-inferior to warfarin for the primary efficacy end point, which was a composite of stroke and systemic embolism, but was not shown superior. Mortality from any cause, stroke and myocardial infarction were evaluated as secondary end points and no statistically significant differences were observed between rivaroxaban and warfarin.

Significant differences were neither detected between rivaroxaban and warfarin for the primary safety end point which was a composite of major and non-major clinically relevant bleeding events (14.9% and 14.5% per year, respectively). Among secondary end points, rates of major bleeding were similar for rivaroxaban and warfarin (3.6% vs. 3.4%, respectively) and rates of intracranial haemorrhage were significantly lower for rivaroxaban than for warfarin (ARR= -0.4%; 95% CI, -0.7% to -0.1%; NNT<sub>B</sub> ~470 in a year). However, gastrointestinal major bleeding was more common with rivaroxaban than with warfarin (AR Difference = 1.1%; 95% CI: 0.6% to 1.7%; NNT<sub>D</sub> ~166 in a year).

Rates of bleeding events were higher with rivaroxaban than with warfarin in centres with best INR control, with statistically significant differences. The EMA has pointed out some reasonable doubts with regards to the communication of adverse events in this trial.

Indirect comparisons to date show no substantial differences between rivaroxaban and the new OACs, which is consistent with a similar consideration of use.

Like dabigatran, rivaroxaban does not require monitoring and periodic dosage adjustment, and it is less likely to interact with food and other drugs. However, there is no antidote in case of excessive anticoagulation. And, similarly to other chronic therapies, the lack of monitoring could reduce adherence besides hindering the identification of non-compliant patients.

The cost of rivaroxaban is higher to that of warfarin and of acenocoumarol, and it is similar to dabigatran. The economic impact of the replacement of VKAs for rivaroxaban could reach €44.4 millions in Andalucía.

Taking into account the available evidence, it may be concluded that rivaroxaban may offer an added value in specific situations and may be used as an alternative to VKAs in the same cases as the new OACs, considering each case on an individual basis.

## Introducción

### Calificación \*



**Aporta en situaciones concretas**

### Descripción del medicamento

**Nombre genérico:** Rivaroxabán (DCI)

**Tipo de Novedad:** Nueva indicación

**Grupo terapéutico. Denominación:** Otros agentes antitrombóticos.

**Código ATC:** B01AX06

**Nombre comercial:** Xarelto®

**Laboratorio:** Bayer

**Vía de administración:** Oral

**Fecha autorización EMA:** Enero 2012

**Fecha de autorización en España y procedimiento de registro:** 03/01/2012, procedimiento centralizado.

**Condiciones de dispensación:** Receta médica y visado de inspección.

**Fecha de comercialización:** Julio 2012

### **Presentaciones y precios:**



**No valorable. Información insuficiente:** La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.



**No supone avance terapéutico:** La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.



**Aporta en situaciones concretas:** La novedad puede ser de utilidad en un grupo determinado de pacientes.



**Modesta mejora terapéutica:** La novedad aporta ventajas en cuanto a eficacia y/o comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.



**Importante mejora terapéutica:** La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.

Forma farmacéutica y dosis	Unidades / envases	PVP
Comprimidos (20 mg)	28 comprimidos / envase	84,80 €

## **Características del medicamento**

### ***Indicaciones clínicas aprobadas (1)***

- 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.

- Otras indicaciones:

- Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

- 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.

### ***Posología, forma de administración (1)***

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 Condiciones especiales de uso).

Cambios de tratamiento:

- AVK a rivaroxaban: interrumpir el AVK e iniciar el rivaroxabán cuando el valor del INR (razón internacional normalizada) sea  $\leq 3,0$ . Al cambiar a rivaroxabán, el INR estará falsamente elevado. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante del rivaroxabán, por lo que no debe utilizarse.
- Rivaroxabán a AVK: Administrar simultáneamente ambos hasta que  $\text{INR} \geq 2,0$ . Los dos primeros días se utiliza la dosis inicial estándar de AVK en función del INR. Mientras se administran rivaroxabán y AVK juntos, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas tras la dosis de rivaroxabán y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el rivaroxabán, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis.
- Anticoagulante parenteral a rivaroxabán: Iniciar el rivaroxabán de 0-2 horas antes de la siguiente administración programada del anticoagulante parenteral (p. ej., heparina de bajo peso molecular). Cuando el anticoagulante parenteral se administre por perfusión continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa), el rivaroxabán deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

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

### **Condiciones especiales de uso (1)**

- Embarazo: Contraindicado.
- Lactancia: Contraindicado.
- Insuficiencia renal: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr: 50-80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr: 30-49 ml/min) o grave (ClCr: 15-29 ml/min), para prevención de ictus y embolia sistémica con fibrilación auricular no valvular se recomiendan las siguientes pautas posológicas, 15 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr: 15-29 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 ClCr <15 ml/min
- Debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal que reciben de forma concomitante otros tratamientos 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.

### **Mecanismo de acción (1)**

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 (1)**

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.

## **Fibrilación auricular**

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia cardíaca que cursa con una activación auricular desorganizada, sin coordinación en la sístole auricular y con un llenado ventricular inefectivo. La existencia de FA se objetiva mediante un electrocardiograma (ECG) en el que no hay evidencia de ondas P y la respuesta ventricular es irregular (2).

La FA es la arritmia cardíaca crónica más frecuente (3-5). Se han publicado datos de prevalencia en la población general que van del 0,4-1% (5) al 1-2% (3,4). La prevalencia aumenta con la edad (3-5), siendo en algunos estudios superior al 8% en mayores de 80 años (3). En la población española se ha estimado una prevalencia de FA del 8,5% en pacientes  $\geq 60$  años, que muestra una fuerte asociación con la presencia de: edad avanzada, en especial  $>75$  años; enfermedad cardiovascular establecida; hipertensión arterial e hipertrofia del ventrículo izquierdo (6). Si consideramos que la población andaluza en 2012 es de 8.437.681 habitantes (7) de la cual aproximadamente un 15% supera los 65 años (8), aplicando el valor de prevalencia en la población española anteriormente presentado (6), la FA podría afectar a más de 107.580 habitantes en Andalucía.

Independientemente de su entidad como alteración del ritmo, la FA representa un problema de salud pública debido a las complicaciones embólicas que en la mayoría de las series alcanza el 5% anual, lo que supone de 2 a 7 veces la incidencia de la población sin FA (2). La FA se asocia con aumento de mortalidad, aparición de ictus y otros eventos tromboembólicos, insuficiencia cardíaca y hospitalizaciones, disminución de la calidad de vida, disminución de la capacidad de ejercicio y disfunción ventricular izquierda. Se considera que 1 de cada 5 de todos los ictus es atribuible a la FA, siendo a menudo graves y con consecuencias de discapacidad prolongada o muerte (3).

### ***Tratamiento***

El manejo de los pacientes con FA tiene como objetivo reducir los síntomas y prevenir las complicaciones graves asociadas a la misma. La complicación más grave de la FA es la embolización de trombos auriculares, cuya manifestación clínica más frecuente es el ictus isquémico, aunque también puede traducirse en una embolia sistémica o pulmonar.

La prevención de las complicaciones tromboembólicas se basa en el tratamiento antitrombótico con anticoagulantes orales o fármacos antiplaquetarios. La decisión de iniciar la terapia antitrombótica, así como la elección de la alternativa farmacológica más adecuada, deben basarse en una valoración individualizada del riesgo tromboembólico y hemorrágico de cada paciente (9).

Existen varios sistemas de estratificación del riesgo de ictus y tromboembolia en pacientes con FA. Entre ellos, el más sencillo y más ampliamente aceptado es el sistema de clasificación CHADS<sub>2</sub>. Dicha clasificación considera diferentes factores de riesgo, a los que asigna una puntuación en función de su peso específico. Mediante la suma de las puntuaciones correspondientes a cada factor de riesgo presente, se obtiene una estimación global del riesgo tromboembólico. Actualmente existe un amplio consenso en cuanto a la recomendación de anticoagular en aquellos pacientes con CHADS<sub>2</sub>  $\geq 2$ . Sin embargo, en pacientes con riesgo tromboembólico inferior (CHADS<sub>2</sub>  $< 2$ ), existe menor certidumbre en cuanto a la opción terapéutica más adecuada (9).



En la actualidad se dispone de 4 fármacos, autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) con indicación en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular: dos antagonistas de la vitamina K (AVK) (acenocumarol y warfarina); un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán); y, el inhibidor directo del factor Xa, rivaroxabán, evaluado en este informe (ver tabla 1).

La terapia con un AVK requiere mantener un seguimiento del tiempo de protrombina, habitualmente mediante la determinación del INR. Este factor, junto a otros como el elevado riesgo potencial de hemorragia grave y de interacciones con medicamentos y/o alimentos, se ha asociado con la infrautilización de los AVK en pacientes con FA, aunque la fracción de pacientes tratados ha ido creciendo considerablemente (10).

Los nuevos ACO, presentan un rápido comienzo de acción, un efecto antitrombótico predecible y una menor probabilidad de interacciones con otros fármacos y con alimentos. Ello hace posible su administración a dosis fijas, sin necesidad de monitorización y ajuste posológico periódico.

Sin embargo, esto último puede interpretarse como desventaja en términos de la falta de seguimiento, que podría afectar a la adherencia al tratamiento, dificultando además la identificación de aquellos pacientes no cumplidores (9). El incumplimiento terapéutico en nuestro país afecta a casi el 50% de los pacientes crónicos, siendo el grupo más propenso a esta falta de adherencia los ancianos, principales candidatos de la terapia anticoagulante en la FA (11). Teniendo en cuenta la corta semivida de estos fármacos, el cumplimiento cobra especial importancia, ya que el olvido de dosis puede afectar en poco tiempo a la efectividad del tratamiento. Por otra parte, aunque la probabilidad de interacciones es menor, los nuevos fármacos no están libres de ellas (9).

Considerando los datos de eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales, las potenciales ventajas e inconvenientes asociados a su uso respecto al de los AVK, la experiencia de uso con cada una de las alternativas terapéuticas, se establecen las siguientes recomendaciones para la elección del tratamiento anticoagulante oral en la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular no valvular:

- Se recomienda **iniciar el tratamiento anticoagulante con un AVK** en pacientes con FA no valvular con indicación de tratamiento anticoagulante, salvo en aquellos casos en los que exista: alergia o hipersensibilidad conocida a cumarínicos; contraindicación específica a AVK (que no afecte a los nuevos anticoagulantes orales); antecedentes de hemorragia intracraneal e ictus isquémico con criterios de alto riesgo de hemorragia intracraneal; o imposibilidad o dificultad importante de acceso a un adecuado seguimiento del INR; (9). La dosis del AVK debe ajustarse para mantener el INR de 2,0 a 3,0 (3-5).

Los AVK también son de elección en pacientes con fibrilación auricular con afectación valvular (definida como estenosis mitral u otra valvulopatía significativa que requiera tratamiento específico programado o ya efectuado (prótesis, valvuloplastia); ya que no hay datos en FA valvular con los nuevos ACO (10).

- Se recomienda **mantener el tratamiento con AVK** en pacientes que presentan: buen control del INR; antecedentes de hemorragia gastrointestinal o presencia de patologías digestivas que incrementen el riesgo de sangrado gastrointestinal e insuficiencia renal grave (9).

- Se recomienda **inicio o cambio** a los nuevos ACO en aquellos pacientes con FA no valvular con indicación de tratamiento anticoagulante, ausencia de contraindicaciones generales para anticoagulación y específicas para los nuevos ACO, y presencia de al menos una de las siguientes situaciones clínicas: contraindicaciones específicas para el uso de AVK; pacientes con ictus isquémico que presenten criterios de alto riesgo de hemorragia intracraneal; alergia o hipersensibilidad demostrada a cumarínicos; mal control del INR, siempre que no sea por falta de adherencia al tratamiento; antecedentes de hemorragia intracraneal, independientemente del grado de control del INR; efectos adversos graves asociados al tratamiento con AVK; presencia de una interacción farmacológica relevante, de difícil control a pesar del ajuste posológico en función del INR (que no haya sido descrita para los nuevos ACO); o pacientes que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves o que han presentado episodios hemorrágicos graves (salvo en el caso de hemorragia gastrointestinal) a pesar de un buen control de INR (9,10)

La tabla 1 presenta las características comparadas de los ACO disponibles con la indicación de prevención de ictus y embolia sistémica en adultos con FA no valvular, con otros factores de riesgo.

### Características comparadas de los anticoagulantes orales autorizados en FA

Medicamento	Acenocumarol (Sintrom®)	Warfarina (Aldocumar®)	Dabigatrán (Pradaxa®)	Rivaroxabán (Xarelto®)
Presentación	comp de 1 y 4 mg	comp de 1, 3, 5 y 10 mg	cap de 110 y 150 mg	comp de 10, 15 y 20 mg
Posología recomendada en FA	Variable, ajustada en función del INR (objetivo: 2.0-3.0).	Variable, ajustada en función del INR (objetivo: 2.0-3.0).	150 mg/12 h	20 mg/24 h
Características diferenciales	- Precisa monitorizar INR para dosificación (efecto antitrombótico conocido) - Antídoto: vitamina K - Interacciones significativas con alimentos	- Precisa monitorizar INR para dosificación (efecto antitrombótico conocido) - Antídoto: vitamina K - Interacciones significativas con alimentos	- No precisa monitorizar INR (efecto antitrombótico desconocido) - No existe antídoto - No interacciones significativas con alimentos	- No precisa monitorizar INR (efecto antitrombótico desconocido) - No existe antídoto - No interacciones significativas con alimentos
Coste tto/día	Para una dosis media de 2 mg/día: 0,05 €	Para una dosis media de 5 mg/día: 0,09 €	2 cápsulas de 150 mg: 3,28€	1 comprimido de 20 mg: 3,03 €

Tabla 1 (modificada de 16).

## Objetivos

### **Objetivos principales**

Evaluar la eficacia y seguridad de rivaroxabán frente a warfarina, acenocumarol y dabigatrán en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FA no valvular con otros factores de riesgo.

### **Objetivos secundarios**

- Asignar una calificación del grado de aportación de rivaroxabán en la prevención de ictus y embolia sistémica en adultos con FA y otros factores de riesgo, en función de los parámetros de eficacia, seguridad, pauta y coste, combinados según el algoritmo correspondiente (12).
- Establecer el lugar que ocupa el rivaroxabán en la prevención de ictus y embolia sistémica en adultos con FA no valvular con otros factores de riesgo.

## Metodología

La evaluación se ha realizado de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CmENM).

Se realiza una búsqueda bibliográfica sistemática sobre en las bases de datos: *PubMed*, *Embase*, *Cochrane* e *IDIS*, a partir de la estrategia de búsqueda sobre la utilización del medicamento en la indicación autorizada definida para cada una de ellas. Asimismo, se realiza una búsqueda bibliográfica en otras fuentes bibliográficas secundarias de medicina basada en la evidencia, boletines farmacoterapéuticos y agencias nacionales o internacionales de medicamentos.

En la selección de la bibliografía se priorizan los ensayos clínicos aleatorios (ECA) realizados con el medicamento frente al comparador de referencia en la indicación autorizada, que constituyen la fuente principal de los datos de eficacia y seguridad comparativa. También se incluyen otros estudios (ensayos clínicos no aleatorios, comparaciones indirectas, revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios observacionales, informe de evaluación de la EMA, evaluaciones o revisiones, etc.) que pueden resultar de interés especial para evaluar la seguridad del medicamento y para considerar los aspectos metodológicos de los ECA seleccionado.

La selección de la bibliografía incluye la evaluación de la calidad de los estudios. La validez interna de los ensayos clínicos seleccionados se establece aplicando la escala de Jadad. Para la valoración global y la validez externa de dichos ensayos, así como para valorar su utilidad clínica práctica, se utiliza un cuestionario de aplicabilidad.

Tras la lectura crítica y análisis de los artículos seleccionados, se realiza una síntesis de la evidencia científica disponible (eficacia y seguridad), utilizando los formatos adaptados del *Scottish Intercollegiate Network (SIGN)*.

La aportación terapéutica se basa en los criterios de: eficacia, seguridad, pauta y coste, los cuales se combinan de acuerdo con un algoritmo, que permite asignar la calificación final al nuevo medicamento (12).

## Resultados

### **Evidencia disponible** (Anexo C)

Se dispone de dos ensayos clínicos aleatorios (ECA) realizados con rivaroxabán vs warfarina, en esta indicación: *ROCKET-AF* (13) y *J-ROCKET* (14), este último realizado en población japonesa que no es aplicable en nuestro medio por los motivos que se describen en el siguiente apartado, por lo que se excluye de la evaluación.

No se identificaron estudios que evaluaran la eficacia y seguridad de rivaroxabán vs. acenocumarol ni dabigatrán.

Con respecto al estudio *ROCKET AF*, además de la publicación original del ECA, se dispone de un artículo donde se analizaron los resultados del estudio en función del aclaramiento de creatinina de los pacientes (15).

También se han identificado dos revisiones sistemáticas (16,17) y un meta-análisis (18) de los nuevos anticoagulantes, incluyendo el rivaroxabán, frente a las alternativas disponibles actualmente.

### ***Descripción de los estudios***

El estudio *ROCKET-AF* es un ECA fase III, doble ciego, multicéntrico, que incluyó 14.264 pacientes con FA y riesgo moderado-elevado de ictus (CHADS2  $\geq 2$ ) aleatorizados para recibir rivaroxabán (n=7.133) 20 mg/24h (dosis 15 mg cuando el aclaramiento de creatinina CrCl estaba entre 30 y 49 ml/min) o warfarina (n=7.133) (dosis ajustada para INR: 2-3) (13). El protocolo establecía que la mayor parte de los pacientes (90%) debían haber sufrido un tromboembolismo previo o bien presentar 3 o más factores de riesgo, por lo que eran de alto riesgo (19). Este estudio se diseñó como de no inferioridad (13).

Se excluyeron 93 pacientes (50 de rivaroxabán y 43 de warfarina) del análisis de eficacia por violaciones de las guías de buena práctica clínica (antes de conocer el grupo de tratamiento asignado a cada paciente)

La mediana de duración del estudio fue de 590 días de tratamiento y 707 días (1,9 años) de seguimiento (13).

La variable principal de eficacia fue la compuesta de ictus (isquémico o hemorrágico) y embolia sistémica (ES) y la de seguridad: hemorragia grave o hemorragia no grave clínicamente relevante (13).

El estudio *J-ROCKET* es un ECA, fase III, doble ciego, realizado en 1.280 pacientes japoneses con AF no valvular y riesgo aumentado de ictus en los que se comparó, mediante un diseño de no inferioridad, rivaroxabán 15 mg 1 vez al día frente a warfarina a dosis ajustada (INR=1,6-2,6). El estudio se realizó específicamente en pacientes japoneses que no habían sido incluidos en el ensayo *ROCKET-AF* por diferencias farmacocinéticas, ya que los pacientes japoneses responden a 15 mg de

rivaroxabán de forma similar a los caucásicos con 20 mg; y, porque los objetivos de anticoagulación en la práctica clínica en Japón son de INR=1,6-2,6 en pacientes >70 años con tendencia a valores inferiores en pacientes <70 años (14). Las diferencias farmacocinéticas y la dosis de rivaroxabán utilizada, junto al diferente objetivo de control del INR, no permiten extrapolar los resultados a nuestro medio, por lo que este estudio se ha excluido de esta evaluación.

### **Calidad de los estudios**

La evaluación de la validez interna de los ensayos clínicos y la significación de sus resultados se establece aplicando la escala de Jadad, que para el estudio *ROCKET-AF* obtiene una puntuación de 5.

### **Eficacia (Anexo C)**

La variable combinada ictus o ES se evaluó como variable principal. Se realizó un análisis de no inferioridad en la población por protocolo con un margen de no inferioridad de 1,46 en el HR (13), seguido de un análisis de superioridad. Con este criterio, el rivaroxabán se mostró no inferior a la warfarina.

La mortalidad por cualquier causa, el ictus y el infarto de miocardio se evaluaron como variables secundarias y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre rivaroxabán y warfarina.

La tabla 2 muestra los resultados del análisis por ITT.

#### **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>2,20</b>	<b>2,40</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)

Tabla 2.

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 3).

#### **Resultados de eficacia del estudio *ROCKET-AF* en función del TRT (tasas por 100 pacientes-año)**

Ictus o embolia sistémica			
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)

Tabla 3 (datos de 20)

### **Seguridad (Anexo C; Anexo D)**

En el estudio *ROCKET AF* (13) no se detectaron diferencias significativas en la variable principal de seguridad compuesta de hemorragia grave y no grave.

clínicamente relevante que ocurrió en 1.475 pacientes tratados con rivaroxabán y en 1.449 con warfarina (14,9% y 14,5% por año, respectivamente).

Entre las variables secundarias, la frecuencia de hemorragia grave fue similar para rivaroxabán y warfarina (3,6% vs 3,4%,  $p=0.58$ ). Los descensos en los niveles de hemoglobina de 2 g/dl o más y transfusiones fueron más frecuentes entre los pacientes tratados con rivaroxabán, mientras que la hemorragia fatal y hemorragia en lugares anatómicamente críticos fueron menos frecuentes.

La frecuencia de hemorragia intracraneal fue significativamente inferior con rivaroxabán que con warfarina (0,5% vs 0,7% por año). La RAR (IC95%) fue de -0,4% (-0,7% a -0,1%), y el  $NNT_B$  (IC95%) de 247 (143 a 1.000), para un período de 1,9 años (~470 para un año).

La hemorragia gastrointestinal grave fue más frecuente con rivaroxabán, con 224 eventos (3,2%), comparada con 154 eventos para warfarina (2,2%,) (13). El incremento absoluto de riesgo fue de 1,1% (0,6% a 1,7%), y el  $NNT_D$  (IC95%) fue de 87 (59 a 167), para rivaroxabán vs warfarina, durante un período de 1,9 años (~166 en un año).

La tabla 4 muestra los principales resultados de seguridad del estudio *ROCKET-AF*.

### 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)
<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 &gt; 2 g/dL, transfusión de más de dos unidades de sangre total o concentrado de hematíes, o discapacidad permanente.</p> <p>Hemorragia grave y no grave clínicamente relevante: Hemorragia grave o 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.</p>				

Tabla 4 (datos de 13,19,20).

En la tabla 5 se presentan los resultados de HG para el análisis de subgrupos en función del TRT. En aquellos pacientes con un TRT mejor, la incidencia de hemorragias fue mayor con rivaroxabán que con warfarina con diferencias estadísticamente significativas. En los centros con peor control del INR la tasa de hemorragias con rivaroxabán fue menor que la de los centros con mejor control.

### Resultados de seguridad del estudio *ROCKET-AF* en función del TRT (tasas por 100 pacientes-año)

TRT	Tasa por 100 pacientes-año		HR (IC95%)
	Rivaroxabán	Warfarina	
<b>Hemorragia grave y no grave clínicamente relevante</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</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)

Tabla 5 (datos de 19,20)

#### **Reacciones adversas (1)**

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.

#### **Interacciones (1)**

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 precaución 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)(20)***

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.

## Discusión

En el ensayo clínico *ROCKET-AF* se realizó un análisis de no inferioridad, seguido de un análisis de superioridad. Los resultados se presentaron para tres tipos de poblaciones: por protocolo (PP), población de seguridad e intención de tratar [ITT] (en realidad se trata de un análisis ITT modificado con los pacientes para los que había datos de seguimiento, además se excluyeron 50 pacientes del grupo rivaroxabán y 43 del grupo warfarina por violaciones en las guías de buena práctica clínica).

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.

En los estudios de no inferioridad, la *EMA* recomienda realizar un análisis PP y un análisis por ITT. Los análisis por PP e ITT podrían dar resultados muy diferentes, dado el alto número de abandonos/pérdidas registrados en estos ensayos. Los análisis de superioridad deben realizarse sobre la población por ITT. De este modo se refleja mejor la complejidad de la práctica clínica habitual y no sólo de los pacientes que toman la medicación de forma adecuada (16).

El tipo de análisis llevado a cabo en el estudio *ROCKET-AF* fue por PP, seguido del análisis sobre la población de seguridad. Cuando se analizan los datos por ITT, rivaroxabán demostró no inferioridad frente a warfarina, aunque no demostró superioridad (16).

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

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. Particularmente, la incidencia de hemorragia intracraneal fue inferior con rivaroxabán que con warfarina, lo que puede tener interés considerando el mal pronóstico que representa en los pacientes tratados con warfarina.

Con rivaroxabán hubo una mayor incidencia de hemorragia a nivel de mucosas (gastrointestinal, epistaxis, gingival, genito-urinaria) y de anemia. Llama la atención el mayor porcentaje de hemorragias digestivas asociado a rivaroxabán, con el agravante de no existir antídoto, lo que hace suponer la posible aparición a lo largo del tiempo de complicaciones hemorrágicas de muy difícil manejo.

Existe 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 solo de un 55% mientras que en otros ensayos, como el *RE-LY* de dabigatrán este porcentaje fue del 64% (16).

La incidencia de hemorragias, en los pacientes con un TRT mejor, fue mayor con rivaroxabán que con warfarina. 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. La EMA se ha planteado si esta diferencia puede ser debida a un menor cumplimiento con la medicación o a una deficiente comunicación de los efectos adversos hemorrágicos (20); sin embargo, las regiones con peor control del INR eran las de mayor cumplimiento (19).

También se encontró un diferente patrón de efectos adversos no hemorrágicos, con más incidencia de síncope, colelitiasis e hipoglucemia con rivaroxabán (20).

## Conclusiones: Análisis comparativo

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

**Eficacia:** NO INFERIOR a warfarina

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

No se pueden obtener conclusiones firmes sobre la eficacia respecto a dabigatrán debido a la ausencia de comparaciones directas. Se han realizado comparaciones indirectas que no han mostrado diferencias entre ambos (16,18,21-24).

**Seguridad:** DIFERENTE

Menor incidencia de hemorragia intracraneal y mayor incidencia de hemorragias gastrointestinales graves vs warfarina

Cuando el control del INR era adecuado, los AVK mostraron menos riesgo hemorrágico.

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

No existe antídoto en caso de anticoagulación excesiva.

**Pauta:** SUPERIOR a warfarina y a dabigatrán

No requiere determinaciones del INR ni dosis irregulares.

Administración una vez al día.

**Coste:** SUPERIOR a warfarina. SIMILAR a dabigatrán

Se ha calculado el impacto económico anual, que puede suponer la sustitución de los AVK por los nuevos ACOs, para la población andaluza (abril 2012), considerando una prevalencia de pacientes con FA de 7 casos por cada 1.000 habitantes. Para el rivaroxaban, en el supuesto de que el 100% de los pacientes en tratamiento con AVKs pasaran a ser tratados con rivaroxaban, se ha estimado un impacto económico de 19,4 a 44,4 millones de €; y si el cambio fuese en el 50% de los pacientes, sería de 9,7 a 22,2 millones de € (16).

La tabla 6 contiene una comparación de costes de rivaroxabán con los fármacos comparadores.

**Comparación de costes de las diferentes alternativas**

	Acenocumarol (Sintrom®)	Warfarina (Aldocumar®)	Dabigatrán (Pradaxa®)	Rivaroxabán (Xarelto®)
Presentación	1 mg, 60 comp.	5 mg, 40 comp.	150 mg, 60 cáps.	20 mg, 28 comp.
Precio unitario (PVP + IVA)	0,027	0,090	1,639	3,029
Posología (unidades/día)	2	1	2	1
Coste tratamiento / día	0,055	0,090	3,278	3,029
Coste tratamiento / año	19,93	32,78	1.196,62	1.105,44
Costes asociados / año	320 a 750	320 a 750	0	0
Coste global tratamiento / año	339,93 a 769,93	352,78 a 782,78	1.196,62	1.105,44
Coste incremental respecto a terapia referencia/año	0	12,85	426,69 a 856,69	335,51 a 765,51
NOTA: El PVP + IVA de las diferentes alternativas se ha tomado de la base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (Bot PLUS). Para los costes asociados únicamente se ha considerado la determinación del INR. El rango utilizado en el coste del control del INR está tomado del informe sobre anticoagulantes orales en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FA no valvular, elaborado por el grupo GÉNESIS-SEFH.				

Tabla 6 (modificada de 16)

## Recomendaciones: Lugar en terapéutica

La FA es la arritmia cardíaca crónica más frecuente, se estima que la padece un 8,5% de la población española mayor de 60 años. El riesgo de ictus y embolia sistémica en los pacientes que la padecen es cinco veces superior en 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, que ha mostrado una eficacia no inferior a warfarina.

Rivaroxabán se ha asociado con mayor incidencia de hemorragias gastrointestinales y con menor incidencia de hemorragias intracraneales. No obstante se desconoce su seguridad a largo plazo y no dispone de antídoto.

La ventaja de la ausencia de controles de coagulación con rivaroxabán tiene como contrapartida el desconocimiento del cumplimiento terapéutico y del control antitrombótico. Por asimilación a otros tratamientos crónicos sin seguimiento analítico, esto puede suponer un elevado grado de incumplimiento.

Respecto a otros nuevos anticoagulantes, no se dispone de comparaciones directas, las comparaciones indirectas no indican diferencias significativas, siendo el coste del rivaroxabán similar, algo menor, que el de dabigatrán y la pauta mejor, al administrarse una sola vez al día.

Rivaroxabán presenta una eficacia similar y ciertas diferencias de seguridad frente a AVK que no justifican su uso en pacientes adecuadamente controlados con un AVK. No obstante, no necesita controles periódicos del INR, pudiendo aportar en situaciones concretas, como serían aquellos pacientes en los que no es posible conseguir una anticoagulación adecuada con un AVK.

---

**Anexos**

## Anexo C

INFORME DE RIVAROXABÁN (prevención de ictus y embolia sistémica): TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIOS (ECA)							
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	VARIABLES DE MEDIDA (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
ROCKET-AF  Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365(10):883-91	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico  Objetivo: Comparar RI con WA en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular y riesgo de ictus de moderado a alto.  Duración: mediana 590 d (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 FEVi ≤35%, HTA, 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	RI 20 mg/d (15 mg/d si CICr 30-49 ml/min) (RI) N=7131  WA a dosis ajustada para INR 2,0 a 3,0 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: RI (N=7081): 2,1 WA (N=7090): 2,4 HR=0,88 (0,75 a 1,03)  Hemorragia relevante RI (N=7111): 14,9 WA (N=7125): 14,5 HR=1,03 (0,96 a 1,11)  Variable secundaria 1 RI (N=7081): 4,5 WA (N=7090): 4,8 HR=0,94 (0,84 a 1,05)  Variable secundaria 2 RI (N=7081): 5,2 WA (N=7090): 5,6 HR=0,93 (0,83 a 1,03)  Ictus RI (N=7081): 2,0	No hubo 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.  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. RI muestra diferente patrón de efectos adversos hemorrágicos que WA.  En los pacientes con mejor TRT, la incidencia de hemorragias fue mayor con RI que con WA. Resulta	Aleatorización: 1  Doble ciego: 1  Pérdidas: 1  Aleatorización apropiada: 1  Ciego apropiado: 1  Total: 5  Tiempo con INR en rango: 55%



		<p>auricular o trombo en ventrículo izquierdo, endocarditis activa, hemorragia activo o un alto riesgo de hemorragia, enfermedad hepática importante, insuficiencia renal grave (ClCr &lt;30 ml/min), requerir terapia anticoagulante para otro problema, tratamiento con AAS&gt;100 mg/d o AAS+tienopiridinas</p> <p>Edad media 73 años CHADS2 media 3,5</p>		<p>WA (N=7090): 2,2 HR=0,90 (0,76 a 1,07)</p> <p>Infarto de miocardio RI (N=7081): 1,0 WA (N=7090): 1,1 HR=0,91 (0,72 a 1,16)</p> <p>Muerte RI (N=7081): 4,5 WAR (N=7090): 4,9 HR=0,92 (0,82 a 1,03)</p> <p>Hemorragia grave RI (N=7111): 3,6 WA (N=7125): 3,45 HR=1,04 (0,90 a 1,20)</p> <p>Hemorragia intracraneal RI (N=7111): 0,49 WA (N=7125): 0,74 HR=0,67 (0,47 a 0,93)</p> <p>Hemorragia gastrointestinal grave RI (N=7111): 2,00 WA (N=7125): 1,24 HR=1,60 (1,29 a 1,98)</p> <p>Pacientes con efectos adversos graves (no</p>	<p>sorprendente que en los centros con peor control del INR la tasa de hemorragias con RI fuera menor que la de los centros con mejor 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 hemorrágicos.</p>	
--	--	---	--	--	---	--

					considera los incluidos en la variable principal): RI (N=7111): 35,0% WA (N=7125): 36,5% RR=0,96 (0,92 a 1,00)  Abandonos por EA RI (N=7111): 15,7% WA (N=7125): 15,2%		
--	--	--	--	--	---	--	--

## Anexo D

INFORME DE RIVAROXABAN: VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA			
		RIVAROXABAN	AVK (WARFARINA)
RAM MÁS RELEVANTES	Hemorragia grave y no grave clínicamente relevante (13)	20,74%	20,34%
	Hemorragia grave (13)	5,55%	5,42%
	Hemorragia relevante en sitios con control de INR (20)	28,7%	24,1%
	Hemorragia grave en sitios con control de INR (13)	8,4%	6,0%
	Eventos adversos graves (13)	35,00%	34,46%
TASA DE ABANDONOS	% de abandonos por RAM de los principales ECA (rango) (13)	15,72%	15,19%
LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA	Niños	Sin datos	Sin datos
	Ancianos	NO	NO
	Embarazo	Contraindicado	Contraindicado
	Lactancia	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 (1)	Impacto sobre la salud	A nivel 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)++
EFEECTO DE CLASE	Efectos adversos y/o interacciones propias del grupo terapéutico	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

<b>PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD (20)</b>		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.	No  --
<b>DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO (2,h)</b>		No	Si (varios estudios de cohorte)
<b>VALORACIÓN GLOBAL DE RAM</b>	A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores	Inferior si hay un control adecuado del INR	

## Bibliografía

- 1- Ficha técnica Xarelto (Rivaroxaban). Bayer Pharma AG. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf)
- 2- González Cocina E, coordinador, Arritmias. Proceso Asistencial Integrado. [Internet]. Sevilla: Consejería de Salud. 2003. [consultado 09 de noviembre de 2012]. Disponible en: [www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p\\_3\\_p\\_3\\_procesos\\_asistenciales\\_integrados/arritmias/arritmias.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/arritmias/arritmias.pdf)
- 3- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010;31:2369-429. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq278>
- 4- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011;42:227-76. <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e3181f7d043>
- 5- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Criins HJ, Curtis AB, Ellenbogen, KA et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 123(10): e269-367. <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e318214876d> Epub 2011 Mar 7. PMID: 21382897
- 6- Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterrif J et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. Rev Esp Cardiol. 2007;60:616-24. <http://dx.doi.org/10.1157/13107118>
- 7- Instituto de Estadística y Cartografía de Andalucía. Junta de Andalucía. Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empleo. [consultado 09 de noviembre de 2012]. Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/institutodeestadisticaycartografia/anuario/anuario12/ca\\_p02/anuario12-2\\_1\\_01.xls](http://www.juntadeandalucia.es/institutodeestadisticaycartografia/anuario/anuario12/ca_p02/anuario12-2_1_01.xls)
- 8- Junta de Andalucía. Consejería para la Igualdad y Bienestar Social. Libro Blanco del envejecimiento activo. [consultado 09 de noviembre de 2012]. Sevilla. 2010. Disponible en: <http://www.imsersomayores.csic.es/documentos/documentos/andalucia-libroblanco-01.pdf>
- 9- Abdel-Kader Martín L, Bautista Paloma FJ, Bautista Pavés A, Beltrán Calvo C, Castro Gómez JA, Hevia Álvarez E et al. Guía para la elección de tratamiento anticoagulante oral en la prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la fibrilación auricular no valvular. Guía completa 2012. Sevilla: Agencia

de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). [consultado 09 de noviembre de 2012]. Disponible en:

[http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA\\_AC\\_Os\\_Guia\\_Completa\\_2012\\_octubre.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_AC_Os_Guia_Completa_2012_octubre.pdf)

10- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 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. Informe de Utilidad Terapéutica UT/V1/26062012. Madrid 24-09-2012. [consultado 09 de noviembre de 2012]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-aco-rev\\_05-09-12.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-aco-rev_05-09-12.pdf)

11- Documento de Consenso: Una aproximación multidisciplinar al problema de la adherencia terapéutica en las enfermedades crónicas: estado de la situación y perspectivas de futuro. Octubre 2012. [consultado 09 de noviembre de 2012]. Disponible en: [http://www.enfermeriacantabria.com/web\\_enfermeriacantabria/docs/documento\\_consenso\\_2.pdf](http://www.enfermeriacantabria.com/web_enfermeriacantabria/docs/documento_consenso_2.pdf)

12- Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Instituto Catalán de la Salud, Aragón y Navarra. CmENM; 2011 [Internet]. Granada: CADIME. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos [consultado 14 de diciembre de 2012]. Disponible en: [http://www.cadime.es/docs/fnt/PNT\\_2011.pdf](http://www.cadime.es/docs/fnt/PNT_2011.pdf)

13- 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. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>

14- Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, MD, Goto S et al. Rivaroxaban vs. Warfarin in Japanese Patients With Atrial Fibrillation. Circ J 2012;76:2104-11. <http://dx.doi.org/10.1253/circj.CJ-12-0454>

15- Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. Eur Heart J. 2011;32(19):2387-94. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr342>

16- Abdel-Kader Martín L, Vega Coca MD, Márquez Peláez S, Navarro Caballero JA, Rodríguez López R y Beltrán Calvo C. Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular. Informe de evaluación del medicamento. 2012. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). [Consultado el 9 de noviembre de 2012]. Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA\\_2012-2\\_ACOs\\_def.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2012-2_ACOs_def.pdf)

17- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Anticoagulation monitoring and reversal strategies for dabigatran, rivaroxaban, and apixaban: A review of clinical effectiveness. April 2012. Ottawa: CADTH. [Consultado el 9 de noviembre de 2012]. Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0002\\_New\\_Oral\\_Anticoagulants.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0002_New_Oral_Anticoagulants.pdf)

- 18- 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. [Consultado el 9 de noviembre de 2012]. 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)
- 19- Xarelto (rivaroxaban). Medical Review(s). Silver Spring (MD): U.S. Food and Drugs Administration; 2011 Aug. Application No.: 202439.
- 20- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assesment Report. Xarelto rivaroxaban. September 2011. EMA/641505/2012. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency. [consultado 23 de enero de 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000944/WC500120735.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500120735.pdf)
- 21- 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. <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcs114>
- 22- 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. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965988>
- 23- 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.019>
- 24- 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. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e7097>