



FEM

Ficha de
Evaluación de
Medicamentos

2013; (2)

<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2013-02>

Rivaroxabán



APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS

NUEVA INDICACIÓN

Prevención ictus y tromboembolismo en fibrilación auricular no valvular con otros factores de riesgo.

MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)

Xarelto® (Bayer)

GRUPO TERAPÉUTICO

B01AX06 - Otros agentes antitrombóticos.

RESUMEN

- Rivaroxabán es un anticoagulante oral autorizado para la prevención del ictus y embolia sistémica en adultos con fibrilación auricular (FA) no valvular con uno o más factores de riesgo.
- Su eficacia se ha evaluado en ECAs, demostrando no inferioridad, en la variable principal compuesta de ictus o embolismo sistémico, frente a warfarina. No se han observado diferencias significativas entre ambos en la mortalidad, ictus e infarto de miocardio.
- Los resultados de seguridad no han mostrado diferencias significativas en la variable principal compuesta de hemorragia grave y no grave clínicamente relevante: rivaroxabán (14,9% año) y warfarina (14,5% año). Ha presentado un patrón de efectos adversos hemorrágicos diferente a warfarina: sin diferencias en hemorragias graves, aunque con una mayor incidencia de hemorragia gastrointestinal y una menor incidencia de hemorragia intracraneal.
- No requiere monitorización periódica del INR ni ajuste de dosis. La ausencia de un antídoto específico, la falta de información sobre seguridad a largo plazo, la posible influencia de la no monitorización sobre la adherencia al tratamiento y su coste, son algunas de sus desventajas.

RECOMENDACIONES CLAVE:

- En pacientes con FA y alto riesgo de ictus, que precisen anticoagulación, los antagonistas de la vitamina K constituyen el tratamiento de elección. Los pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K y un INR adecuado, no se beneficiarían del cambio a rivaroxabán.
- Rivaroxabán, de forma similar a dabigatran, puede **aportar en aquellas situaciones concretas en las que los pacientes no puedan utilizar un antagonista de la vitamina K.**

Esta ficha revisa la evaluación de rivaroxabán en fibrilación auricular. Para más información [ver el informe asociado](#).

¿QUÉ ES RIVAROXABÁN?

Rivaroxabán (RI) es un anticoagulante oral (ACO) que inhibe la formación de trombina y de trombos con una nueva autorización para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA) no valvular, con uno o más factores de riesgo, como insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos (1). La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día (1), en insuficiencia renal moderada o grave.

¿QUÉ ALTERNATIVAS TENEMOS?

La prevención de las complicaciones tromboembólicas de los pacientes con FA se basa en el tratamiento antitrombótico con fármacos antiplaquetarios o anticoagulantes. La elección de la alternativa más adecuada se basa en una valoración individualizada del cociente riesgo/beneficio para cada paciente (2). En general, en pacientes con FA no valvular e indicación de tratamiento anticoagulante, se recomienda iniciar el tratamiento con los anticoagulantes antivitaminas K (AVK): warfarina (WA) o acenocumarol, en dosis ajustadas para mantener el INR de 2,0 a 3,0 (2,3); asimismo se recomienda mantener el tratamiento con AVK en pacientes que presenten un buen control del INR; y por último, iniciar o cambiar a los nuevos ACO en aquellos pacientes con contraindicación específica,

alergia o hipersensibilidad demostrada a los AVK, antecedentes o alto riesgo de hemorragia intracraneal, mal control del INR (no achacable a la falta de adherencia al tratamiento), efectos adversos graves asociados al tratamiento con AVK; interacción farmacológica relevante con los AVK, de difícil control a pesar del ajuste posológico en función del INR, o pacientes con episodios tromboembólicos arteriales graves o episodios hemorrágicos graves (salvo en el caso de hemorragia gastrointestinal) a pesar de un buen control de INR (4,5).

En la actualidad disponemos de dos nuevos ACO autorizados en FA: dabigatran (DA), inhibidor directo de la trombina, y rivaroxabán, inhibidor directo del factor Xa, evaluado en esta ficha.

¿QUÉ EVIDENCIAS LO APOYAN?

La eficacia y seguridad de RI sólo se ha evaluado de forma directa frente a WA en dos ECA: el estudio *ROCKET-AF* (6) y el estudio *ROCKET-J* (7), este último en población japonesa y no aplicable a nuestro medio por diferencias farmacocinéticas.

Además, del informe de evaluación de la EMA (8), se dispone de revisiones sistemáticas y metanálisis de comparaciones indirectas de los nuevos ACO, que incluyen RI, frente a las alternativas disponibles (9-15).

El estudio *ROCKET-AF*, con diseño de no inferioridad

y posterior análisis de superioridad, incluyó a 14.264 pacientes con FA y riesgo moderado-elevado de ictus ($CHADS_2 \geq 2$). 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 (16). La mediana de duración del estudio fue de 590 días de tratamiento y 707 días (1,9 años) de seguimiento (6).

La variable principal de eficacia fue la compuesta de ictus (isquémico o hemorrágico) o embolia sistémica (ES) y la de seguridad por hemorragia grave o hemorragia no grave clínicamente relevante (6).

¿CUÁL ES SU EFICACIA?

RI ha demostrado no inferioridad, frente a WA, en la variable principal, tasa de ictus o ES por 100 pacientes/año, 2,20 vs 2,40; HR (IC95%)= 0,88 (0,74 a 1,03), ($p < 0.001$), aunque no demostró superioridad, ($p = 0.12$), en el análisis ITT (6).

No se han observado diferencias significativas entre RI y WA en la mortalidad por cualquier causa, el ictus y el infarto de miocardio, evaluados como variables secundarias (6).

Tampoco se encontraron diferencias significativas en función del grado de control del INR de cada centro, ni siquiera en los centros con peor control del INR (8).

¿Y SU SEGURIDAD?

No se detectaron diferencias significativas en la tasa de hemorragia grave o no grave clínicamente relevante, que ocurrió en 1.475 pacientes con RI y 1.449 con WA (14,9% y 14,5% por año, respectivamente) (6).

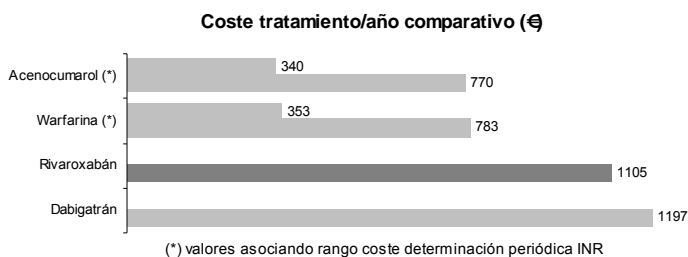
El patrón de efectos adversos hemorrágicos observado con RI es diferente a WA. No se encontraron diferencias en hemorragias graves (3,60% vs 3,45%, $p = 0.58$). RI se asoció a menor incidencia de hemorragia fatal y hemorragia en lugares críticos, como la hemorragia intracraneal (RI 0,49% vs WA 0,74% por año). Sin embargo, la hemorragia gastrointestinal grave fue más frecuente con RI que con WA, 224 eventos (3,2%) vs 154 eventos (2,2%), con un incremento absoluto de riesgo de 1,1% (0,6% a 1,7%), y un NNT_D (IC95%) de 87 (59 a 167), durante un período de 1,9 años (~166 en un año) (6).

La existencia una menor tasa de hemorragias con RI en los centros con peor control del INR y una mayor incidencia de hemorragias en los centros con mejor control, resulta sorprendente. La EMA ha planteado ciertas dudas sobre si esto puede ser debido a un menor cumplimiento con la medicación o a una deficiente comunicación de los efectos adversos hemorrágicos en el estudio (8).

También se observó un diferente patrón de efectos adversos no hemorrágicos, con mayor incidencia de síncope, colelitiasis e hipoglucemia con rivaroxabán (8).

La EMA ha establecido un plan de riesgos asociado a RI (8).

¿CUÁNTO NOS CUESTA?



Considerando el coste del tratamiento/año y estimando unos costes asociados a la monitorización del INR de 320-750€, por

paciente y año, el coste incremental de RI respecto a los AVK oscilaría entre 335-765€ por paciente y año (9).

El impacto económico anual, que podría suponer la sustitución de 50% de los AVK por RI, en la población andaluza, alcanzaría los 9,7 a 22,2 millones de €.

¿CUÁL ES SU LUGAR EN TERAPÉUTICA?

RI es no inferior a WA en la prevención de ictus o ES. Tampoco se han observado diferencias significativas ni en mortalidad, ni en infarto de miocardio, ni en hemorragias graves; sin embargo, si ha mostrado un aumento significativo de hemorragias gastrointestinales graves y una menor incidencia de hemorragia intracraneal (6).

En ausencia de comparaciones directas con DA, las comparaciones indirectas no han mostrado diferencias sustanciales entre ambos (9,11-15).

Frente a los AVK, RI tiene las ventajas de no precisar controles analíticos periódicos del INR ni ajuste de dosificación y no presentar riesgo de interacciones con algunos componentes de la dieta y con algunos medicamentos, aunque no está exento de ellas. Sin embargo la ausencia de controles de coagulación en el tratamiento con RI supone el desconocimiento del cumplimiento terapéutico y del control antitrombótico, lo que hace temer que el incumplimiento pueda ser elevado, como ocurre con otros tratamientos crónicos. Además, tampoco existe antidoto en caso de anticoagulación excesiva.

RI presenta una eficacia no inferior con diferencias en seguridad respecto a WA, sin haber mostrado diferencias sustanciales con DA, con el que sólo se ha comparado de forma indirecta. Por tanto, RI puede aportar en aquellas situaciones concretas en las que en un paciente determinado no sea posible utili-

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha técnica Xarelto (Rivaroxaban). Bayer Pharma AG. 2- Fuster V 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. 3- González Cocina E, coordinador, Arritmias. Proceso Asistencial Integrado. Sevilla: Consejería de Salud. 2003. 4- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. 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: AETSA. 5- 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. 6- Patel MR et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91. 7- Hori M et al. Rivaroxaban vs. Warfarin in Japanese Patients With Atrial Fibrillation. *Circ J* 2012;76:2104-11. 8- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report. Xarelto rivaroxaban. September 2011. EMA/641505/2012. EMA. London: The Agency. 9- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular. Informe de evaluación del medicamento. 2012. Sevilla: AETSA. 10- 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. 11- Wells G et al. Canadian Collaborative for Drug Safety, Effectiveness and Network Meta-Analysis; 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. 12- Testa L et al. Adjusted indirect comparison of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *QJM* 2012. doi:10.1093/qjmed/hcs114. 13- Schneeweiss S et al. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5(4):480-6. 14- Lip GY et al. 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. 15- Rasmussen LH et al. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ* 2012;345:e7097. 16- Xarelto (rivaroxaban). Medical Review(s). Silver Spring (MD): U.S. Food and Drugs Administration; 2011 Aug. Application No.: 202439.