INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN

PHF-APC*

N. 3/2013

Rivaroxaban Xarelto®

Indicació avaluada: Prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular i com a mínim un factor de risc

COMPARADORS: warfarina, dabigatran

Punts clau

- Rivaroxaban ha demostrat no inferioritat enfront de warfarina en la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular i com a mínim un factor de risc. Rivaroxaban mostra superioritat en l'anàlisi per intenció de tractar durant el període de tractament.
- No hi va haver diferències d'eficàcia entre rivaroxaban i warfarina en funció del grau de control de l'INR. Tanmateix, es va detectar un major nom d'hemorràgies associades a rivaroxaban en els centres amb millor control de l'INR.
- Rivaroxaban mostra un risc menor d'hemorràgia intracranial enfront de warfarina, encara que aquests resultats s'han de confirmar en condicions de pràctica clínica habitual.
- La pauta recomanada de rivaroxaban és una vegada al dia. A diferència de la warfarina no necessita de controls periòdics de l'INR ni ajustos de dosificació.
- Rivaroxaban presenta un nombre menor d'interaccions alimentàries i farmacològiques que els anticumarínics (encara que no n'està exempt).
- No es disposa d'antídot específic, la qual cosa dificulta el seu maneig en cas d'anticoagulació excessiva o en situacions d'urgència.
- No es disposa de comparacions directes entre rivaroxaban i altres nous anticoagulants orals aprovats per a la mateixa indicació.
- Rivaroxaban constitueix una alternativa adequada als antagonistes de la vitamina K (AVK) en pacients amb hipersensibilitat o contraindicació específica als AVK; pacients en tractament amb AVK en els quals no és possible mantenir el control de l'INR dins de rang terapèutic (2-3) malgrat un compliment correcte o en els quals no es pot monitorar adequadament l'INR.

Paraules clau: fibril·lació auricular, rivaroxaban, antagonistes de la vitamina K, warfarina.

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS
Xarelto® (Bayer) 15 mg 28 comp., 20 mg 28 comp.
EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA
Lactosa
CODI ATC
B01AF-Inhibidors directes del factor Xa
PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ
Centralitzat
DATA D'AUTORITZACIÓ
Gener 2012
CONDICIONS DE DISPENSACIÓ
Amb recepta mèdica i visat d'inspecció
DATA D'AVALUACIÓ
Novembre 2012

* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments d'Atenció Primaria i Comunitària del Servei Català de la Salut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

CatSalut
Servei Català de la Salut

Lloc en terapèutica

El maneig dels pacients amb fibril·lació auricular no valvular s'ha d'enfocar tant al control de l'arítmia com a la prevenció d'embòlies. Actualment, els anticoagulants orals són els fàrmacs **més utilitzats** per a la prevenció de l'ictus i l'embòlia. La indicació del tractament anticoagulant es basa en la valoració del risc tromboembòlic, essent l'instrument **més recomanat l'escala CHADS$_2$**[1].

Rivaroxaban és un inhibidor selectiu del factor Xa que pertany a la nova família d'anticoagulants orals. Presenta com a avantatge davant els antagonistes de la vitamina K (AVK) que no requereix controls periòdics de l'INR, ni els ajustos de dosificació corresponents i **té** un risc menor d'interaccions amb alguns components de la dieta i amb alguns medicaments (encara que no n'està exempt)[2]. Entre les seves limitacions destaquen l'absència d'un antídot específic que permeti el seu maneig en cas de sobredescoagulació o situació d'emergència i que no es disposa de dades sobre la seva seguretat a llarg termini.

Rivaroxaban va ser superior a warfarina en l'assaig pivotal, però el resultat no va ser consistent entre les diferents anàlisis realitzades, de manera que les dades s'han d'interpretar amb precaució. Pel que fa a la seguretat ha mostrat produir més sagnat en els centres en què el control de l'INR amb AVK era bo[3].

Les incerteses sobre seguretat i el cost elevat de la nova teràpia fan que el seu ús s'hagi de limitar a situacions concretes. Rivaroxaban constitueix una alternativa adequada als AVK en: pacients amb hipersensibilitat o contraindicació específica als AVK; pacients en tractament amb AVK en els quals no és possible mantenir el control de l'INR dins de rang terapèutic (2-3) malgrat un compliment correcte o en els quals no es pot monitorar adequadament l'INR. No hi ha comparacions directes amb altres nous anticoagulants, com ara el dabigatran, de manera que no es pot concloure sobre la seva eficàcia i seguretat en aquest cas.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades[2]

Indicació avaluada:

- Prevenció de l'ictus i de l'embòlia sistèmica en pacients adults amb fibril·lació auricular no valvular, amb un o més factors de risc, com per exemple insuficiència cardíaca congestiva, hipertensió, edat ≥75 anys, diabetis mellitus, ictus o atac isquèmic transitori previs (presentacions de 15 mg, 20 mg).

Altres indicacions:

- Tractament de la trombosi venosa profunda (TVP) i prevenció de la TVP recurrent i de l'embòlia pulmonar després d'una TVP aguda en pacients adults (presentacions de 15 mg, 20 mg).
- Prevenció del tromboembolisme venós en pacients adults sotmesos a cirurgia electiva de reemplaçament de maluc o genoll (presentació de 10 mg).

Mecanisme d'acció[2]

El rivaroxaban és un inhibidor directe del factor Xa altament selectiu. La inhibició del factor Xa interromp les vies intrínseca i extrínseca de la cascada de la coagulació de la sang, inhibint tant la formació de trombina com la formació de trombes. No inhibeix la trombina (factor II activat) i no s'han demostrat efectes sobre les plaquetes. Actua a un nivell de la cascada de la coagulació diferent que el dabigatran (inhibidor directe de la trombina).

Dades farmacocinètiques[2]

S'absorbeix ràpidament i assoleix concentracions màximes de 2 a 4 hores després de la seva administració. Presenta una absorció oral gairebé completa i una biodisponibilitat oral elevada, que es veu augmentada en un 39% quan es pren amb aliments. Per tant, el rivaroxaban de 15 mg i 20 mg s'ha de prendre amb aliments. La unió a proteïnes plasmàtiques humanes és alta, del 92% al 95% aproximadament. Es metabolitza mitjançant el CYP3A4, el CYP2J2 i mecanismes independents del CYP. De la dosi administrada, se'n metabolitzen aproximadament dos terços; després, la meitat s'elimina per via renal i l'altra meitat per via fecal. El terç restant s'excreta directament per via renal com a principi actiu no modificat. En persones joves, la semivida d'eliminació és de 5 a 9 hores i en persones d'edat avançada d'11 a 13 hores.

Posologia i forma d'administració[2]

La dosi recomanada és de 20 mg al dia. Aquesta és també la dosi màxima recomanada.

Si se n'oblida una dosi, el pacient ha de prendre immediatament rivaroxaban i seguir l'endemà amb la dosi recomanada d'una vegada al dia. La dosi no s'ha de duplicar el mateix dia per compensar-ne l'oblidada.

Dades d'eficàcia

L'aprovació de rivaroxaban per a la prevenció de l'ictus i embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular es basa en l'estudi pivotal ROCKET-AF[3-5]. És un assaig aleatoritzat, de fase III, amb cegament doble, multicèntric, que va comparar rivaroxaban 20 mg (15 mg quan l'aclariment de creatinina (ClCr) estava entre 30 i 49 ml/min) enfront de warfarina dosificada en funció de l'INR (per mantenir-lo entre 2 i 3) en 14.264 pacients amb risc elevat de patir un ictus per fibril·lació auricular no valvular ($CHADS_2$ ≥2).

El protocol establia que almenys el 90% havia d'haver sofert un tromboembolisme previ o bé presentar tres o més factors de risc ($CHADS_2$ ≥3). La variable principal d'eficàcia va ser la composta per ictus (isquèmic o hemorràgic) i embòlia sistèmica.

En l'estudi pivotal es va analitzar en primer lloc la no inferioritat de rivaroxaban enfront de warfarina considerant un marge de no inferioritat d'1,46 en l'*hazard ratio* (HR) de comparació de la variable principal. Una

Taula 1. Resultats de la variable principal d'eficàcia: ictus i embòlia sistèmica

Població d'estudi	Rivaroxaban			Warfarina			Hazard ratio (IC 95%)	Valor P	
	Nombre pacients	Nombre esdeveniments	Taxa esdeveniments[a]	Nombre pacients	Nombre esdeveniments	Taxa esdeveniments[a]		No inferioritat	Superioritat
Població per protocol	6.958	188	1,7	7.004	241	2,2	0,79 (0,66-0,96)	<0,001	
Població de seguretat	7.061	189	1,7	7.082	243	2,2	0,79 (0,65-0,95)		0,02
Població per intenció de tractar	7.081	269	2,1	7.090	306	2,4	0,88 (0,75-1,03)	<0,001	0,12
Durant el tractament		188	1,7		240	2,2	0,79 (0,66-0,96)		0,02
Després de discontinuació		81	4,7		66	4,3	1,10 (0,79-1,52)		0,58

a Nombre/100 pacients-any

vegada demostrada la no inferioritat es van realitzar anàlisis de superioritat. L'anàlisi principal de no inferioritat es va realitzar sobre la població per protocol (n=6.958). La mitjana de durada de l'estudi va ser de 590 dies de tractament i 707 de seguiment. D'acord amb el criteri de no inferioritat establert rivaroxaban va demostrar no inferioritat enfront de warfarina (taxes anuals en la variable principal d'1,7% per a rivaroxaban i 2,2% per a warfarina, anàlisi població per protocol) (Taula 1, Annex I).

Posteriorment, rivaroxaban va mostrar superioritat enfront de warfarina en la població de seguretat, però no va demostrar superioritat en l'anàlisi per intenció de tractar (ITT). No es van trobar diferències significatives en les principals variables secundàries[3].

En les anàlisis de subgrups no es van trobar diferències d'eficàcia entre el grup tractat amb rivaroxaban enfront de warfarina. A més, l'efecte de rivaroxaban no va diferir entre els diferents quartils de durada de temps en què els valors de l'INR estaven en rang terapèutic.

A part de l'estudi pivotal, es va realitzar un estudi de suport amb el mateix disseny, el JROCKET[6] (Taula 2), per les diferències farmacocinètiques esperades en pacients japonesos. Es va utilitzar una dosi de rivaroxaban de 15 mg/d (10 mg/d si ClCr <50 ml/min) i un objectiu d'INR entre 1,6 i 2,6 en persones més grans de 70 anys. Els resultats són consistents amb els de l'estudi pivotal.

L'assaig de referència té la qualitat del disseny de cegament doble. No obstant això, presenta algunes limitacions que podrien haver esbiaixat els resultats a favor de rivaroxaban, o limitar-ne l'aplicació, per exemple el baix control d'INR que van obtenir els pa-

Taula 2. Característiques dels assajos clínics inclosos

Estudis	Disseny i qualitat	Objectiu principal	Població	Intervenció
ROCKET- AF[3]	Assaig clínic, aleatoritzat, cegament doble, multicèntric	Comparar rivaroxaban amb warfarina en la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica	Pacients amb fibril·lació auricular no valvular i risc d'ictus de moderat a alt	**Intervenció** Rivaroxaban 20 mg/d (15 mg/d si Clcr <50 ml/min) **Comparador** Warfarina dosi ajustada per INR 2,0-3,0
J-ROCKET[6]	Assaig clínic, aleatoritzat, cegament doble, multicèntric	Comparar rivaroxaban amb warfarina en la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica	Pacients japonesos amb fibril·lació auricular no valvular i risc d'ictus de moderat a alt	**Intervenció** Rivaroxaban 15 mg/d (10 mg/d si Clcr <50 ml/min) **Comparador** Warfarina dosi ajustada per INR 2,0-3,0 en <70 anys o INR 1,6-2,6 en ≥70 anys

Clcr: aclariment de creatinina; INR: índex internacionalitzat normalitzat

cients tractats amb warfarina. En l'estudi, el temps mitjà durant el qual els pacients van estar en rang terapèutic (TTR) va ser només d'un 55% mentre que en altres assajos similars s'aconsegueixen percentatges propers al 65%[7]. Addicionalment, es van detectar diferències en els resultats de superioritat en funció de l'anàlisi estadística realitzada. Malgrat que les diferències trobades en l'anàlisi principal, realitzada sobre la població de seguretat, van ser estadísticament significatives, l'anàlisi posterior sobre una població més apropiada (ITT) no va confirmar els resultats. Aquestes dades s'han d'interpretar amb precaució, perquè les diferències trobades entre una i altra població semblen ser degudes al diferent seguiment que es va realitzar als pacients. D'aquesta manera, en considerar només els esdeveniments detectats en la població per ITT durant el període de tractament, els resultats coincideixen amb els de l'anàlisi principal.

Dades de seguretat

La variable principal de seguretat va ser la composta d'hemorràgia major i hemorràgia menor clínicament rellevant. L'anàlisi principal es va realitzar sobre la població de seguretat.

No es van observar diferències en la taxa d'esdeveniments per 100 pacients-any de la variable composta entre els dos grups: 14,9 i 14,5 per a rivaroxaban i warfarina, respectivament (HR 1,03; IC95% 0,96-1,11; p=0,44). Tanmateix, la taxa d'hemorràgia intracranial va ser significativament menor en el grup de rivaroxaban (HR 0,67; IC95% 0,47-0,93) mentre que el sagnat major gastrointestinal va ser major (2,2%, p<0,001)[3] (Annex II).

En l'anàlisi per subgrups funció del temps en rang terapèutic de l'INR es va observar que en els centres amb un millor control de l'INR la incidència d'hemorràgies va ser major en el grup de rivaroxaban, amb diferències estadísticament significatives. L'European Medicines Agency (EMA) es planteja si això pot ser a causa d'un compliment menor amb la medicació o d'una comunicació deficient dels efectes adversos hemorràgics[4].

Reaccions adverses[2]

Les reaccions adverses detectades durant els assajos clínics i recollides en la fitxa tècnica per ordre de freqüència, van ser:

- Freqüents (1/100 a <1/10): hemorràgies, anèmia, marejos, cefalàlgia, síncope, taquicàrdia, hipotensió, pruïja, exantema, equimosi, dolor en les extremitats, febre, edema perifèric, fatiga i astènia, augment de les transaminases.
- Poc freqüents (1/1.000 a <1/100): trombocitèmia, reaccions al·lèrgiques, sequedat de boca, insuficiència renal, malestar general, edema localitzat, augments de bilirubina, fosfatasa alcalina, LDH, lipasa, amilasa i GGT; secreció de la ferida.
- Rares (1/10.000 a <1/1.000): icterícia, augment de bilirubina conjugada.
- Freqüència desconeguda: pseudoaneurisma després d'intervenció, insuficiència renal.

Contraindicacions[2]

- Hipersensibilitat als principis actius o a algun dels excipients (conté lactosa).
- Hemorràgia activa, clínicament significativa.
- Hepatopatia, associada a coagulopatia i a risc clínicament rellevant d'hemorràgia (pacients cirròtics Child Pugh B i C).
- Embaràs i lactància.

Precaucions[2]

Risc d'hemorràgia

En els assajos clínics es van observar amb més freqüència hemorràgies a nivell de mucoses (p. ex. epistaxi, gingival, gastrointestinal, genitourinària) i anèmia en els pacients que rebien rivaroxaban a llarg termini respecte als que rebien tractament amb AVK. Per això, a més d'un seguiment clínic adequat, les determinacions d'hemoglobina i hematòcrit podrien ser útils per detectar hemorràgies ocultes quan es consideri apropiat.

En pacients amb factors de risc hemorràgic (insuficiència renal o hepàtica, interaccions medicamentoses, trastorns de la coagulació, hipertensió arterial greu i no controlada, malaltia gastrointestinal ulcerosa activa, úlcera gastrointestinal recent, retinopatia vascular, hemorràgia intracranial o intracerebral recent, anomalies vasculars intramedul·lars o intracerebrals, cirurgia cerebral, espinal o oftàlmica recent) s'ha de vigilar acuradament la presència de signes de complicacions hemorràgiques després de l'inici del tractament.

Recomanacions posològiques abans i després de procediments invasius i d'intervencions quirúrgiques

L'administració de rivaroxaban s'interromprà almenys 24 hores abans de la intervenció, si és possible i basant-se en el criteri clínic del metge. Si la intervenció no es pot endarrerir, s'ha d'avaluar l'augment del risc d'hemorràgia enfront de la urgència de la intervenció. Cal reiniciar al més aviat possible l'administració de rivaroxaban després del procediment invasiu o intervenció quirúrgica, sempre que la situació clínica ho permeti i s'hagi establert una hemostàsia adequada.

S'ha de recordar que actualment rivaroxaban no disposa d'antídot.

Interaccions amb aliments i medicaments[2]

- Inhibidors potents del CIP3A4 i de la glicoproteïna-P: antimicòtics azoics (p. ex. ketoconazole, itraconazole, voriconazole i posaconazole) o inhibidors de la proteasa del VIH (p. ex. ritonavir). Poden augmentar les concentracions plasmàtiques de rivaroxaban i conseqüentment el risc d'hemorràgia. És possible que fluconazole tingui un efecte menor sobre l'exposició a rivaroxaban i pugui administrar-se concomitantment amb precaució.
- Inductors potents del CYP3A (p. ex. rifampicina, fenitoïna, carbamazepina, fenobarbital o herba de Sant Joan), poden causar una disminució de les concentracions plasmàtiques de rivaroxaban, fet pel qual, si s'utilitzen concomitantment, s'han d'administrar amb precaució.
- Tractament concomitant amb medicaments que afectin l'hemostàsia, com els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), àcid acetilsalicílic, inhibidors de l'agregació plaquetària o altres antitrombòtics. En el cas de pacients amb risc de patir una malaltia gastrointestinal ulcerosa, s'haurà de considerar un tractament profilàctic adequat.
- Atesa la limitada informació clínica disponible amb dronedarona, s'hauria d'evitar l'administració concomitant amb rivaroxaban.

Utilització en grups especials[2]

Pacients d'edat avançada: no és necessari cap ajust de dosi.

Pacients pediàtrics: no s'ha establert la seguretat i eficàcia. No està recomanat en menors de 18 anys.

Insuficiència renal: no és necessari un ajust de dosi en pacients amb insuficiència renal lleu (ClCr de 50 a 80 ml/min). En pacients amb insuficiència renal moderada (ClCr de 30 a 49 ml/min) o greu (ClCr de 15 a 29 ml/min) es recomana ajustar la pauta a 15 mg una vegada al dia.

Insuficiència hepàtica: contraindicat en els pacients amb hepatopatia associada a coagulopatia i risc clínicament rellevant d'hemorràgia.

Embaràs: contraindicat.

Lactància: contraindicat.

Fertilitat: no existeixen dades sobre l'efecte de rivaroxaban en la fertilitat en humans.

Costos

Cost incremental

En la Taula 3 es presenten els costos del tractament amb rivaroxaban per pacient per a la indicació de prevenció de l'ictus i embòlia sistèmica en fibril·lació auricular no valvular. També es presenten aquestes dades per a dabigatran (nou anticoagulant oral amb la mateixa indicació) i per al tractament de referència amb AVK (warfarina i acenocumarol).

Taula 3. Cost tractament/dia i any per pacient del tractament amb rivaroxaban i cost incremental de rivaroxaban respecte als comparadors (AVK)

	VAROXABAN	DABIGATRAN	WARFARINA	ACENOCUMAROL
Presentació*	Xarelto ® 15 mg i 20 mg	Pradaxa® 110 mg i 150 mg	Aldocumar® 1 mg Aldocumar® 3 mg Aldocumar® 5 mg Aldocumar® 10 mg	Sintrom® 4 mg Sintrom UNO® 1 mg
Preu envàs (PVP)**	RIV15: 84,80 € RIV20: 84,80 €	DA110: 98,35 € DA150: 98,35 €	WAR1: 1,58 € WAR3: 3 € WAR5: 3,59 € WAR10: 5,74 €	AC4: 2,67 € AC1: 1,89 €
Preu unitari	RIV15: 3,03 € RIV15: 3,03 €	DA110: 1,64 € DA150: 1,64 €	WAR1: 0,04 € WAR3: 0,07 € WAR5: 0,09 € WAR10: 0,14 €	AC4: 0,13 € AC1: 0,03 €
Posologia	20 mg c/24 h	1 comprimit c/12 h	Individualitzada segons INR	Individualitzada segons INR
Cost dia	3,03 €	3,28 €	-	-
Cost tractament anual	1.105,43 €	1.197,2 €	33 €***	19 € (dades del Catsalut)***
Cost incremental mensual enfront dels comparadors de referència	-91,77 € (enfront de dabigatran) +1.072,43 (enfront de warfarina) +1.086,43 (enfront d'acenocumarol)			

AC: acenocumarol; DA: dabigatran; INR: índex internacionalitzat normalitzat; RIV: rivaroxaban; WAR: warfarina

* Xarelto® 15 mg i 20 mg: 28 comprimits; Aldocumar® totes les presentacions envasos de 40 comprimits; Sintrom® 4 mg: 20 comprimits, Sintrom UNO® 1 mg: 60 comprimits

** PVP IVA, consultat en el catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), 29 d'octubre de 2012

*** A causa de la individualització posològica i la variabilitat en cost/dia, els costos anuals es van obtenir a partir de la bibliografia[8]

Si addicionalment es consideren en el càlcul els costos derivats del monitoratge de l'INR, estimats entre 305-714 €[8], i l'aplicació del descompte del 7,5% d'acord amb el Reial decret-Llei 8/2010, s'estima que el cost incremental del canvi d'acenocumarol (anticumarínic més prescrit a Catalunya) a rivaroxaban seria de 290 € a 699 €.

Segons dades proporcionades pel laboratori fabricant, i considerant els tres primers anys després de la comercialització de rivaroxaban, s'estima que a Catalunya són susceptibles de rebre els nous anticoagulants orals per a la indicació avaluada un màxim de: 11.235 pacients el primer any (2012), 11.802 pacients el segon any (2013) i 12.651 pacients el tercer any (2014).

Per tant, el cost anual del tractament a Catalunya per als tres primers anys postcomercialització seria: 11,49 M€ (2012), 12,07 M€ (2013) i 12,9 M€ (2014).

Recomanacions d'altres agències avaluadores

En la Taula 4 es recullen les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització de rivaroxaban en la prevenció d'ictus i embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular i com a mínim un factor de risc.

En l'àmbit estatal, l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS) ha publicat recentment unes recomanacions d'ús d'anticoagulants orals en què s'inclou rivaroxaban[13]. Segons aquestes recomanacions, s'hauria de considerar-ne l'**ús en pacients amb hipersensibilitat o contraindicació a** AVK, antecedents d'hemorràgia intracranial o ictus isquèmic i risc elevat d'hemorràgia intracranial, pacients que pateixen episodis tromboembòlics o hemorràgics malgrat un bon control de l'INR, i pacients en què no és possible mantenir un control de l'INR malgrat el bon compliment o existeix impossibilitat d'accés al control de l'INR convencional.

Taula 4. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre rivaroxaban en la indicació avaluada

INSTITUCIÓ	ÀMBIT	RECOMANACIÓ
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Regne Unit	Rivaroxaban es recomana com una opció per a la indicació aprovada. La decisió sobre l'inici del tractament s'ha de fer després d'una discussió informada entre el metge i el pacient sobre els riscos i beneficis de rivaroxaban en comparació de warfarina. Per als qui estiguin prenent warfarina, els riscos potencials i els beneficis de canviar a rivaroxaban s'han de considerar a la llum del seu grau de control de l'INR[9]
Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC)	Regió Midlands (Regne Unit)	Es recomana rivaroxaban com a alternativa a warfarina per als pacients tractats amb warfarina en els quals l'estabilització de l'INR a llarg termini és difícil (per interaccions) o no s'aconsegueix (malgrat bon compliment)[10]
Scottish Medicines Consortium	Escòcia	Únicament es recomana rivaroxaban com a tractament de segona línia per a pacients amb mal control de l'INR (malgrat bon compliment) i en cas d'al·lèrgia o intolerància als AVK[11]
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	Es recomana rivaroxaban en pacients en els quals no s'aconsegueix una adequada anticoagulació amb warfarina, i tinguin una puntuació $CHADS_2 \geq 2$[12]

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre rivaroxaban i warfarina. S'extrapolen els resultats a acenocumarol que és l'AVK majoritàriament utilitzat en el nostre medi.

1. Eficàcia

No s'han trobat diferències en les variables d'eficàcia ja que els resultats recolzen la no inferioritat. Rivaroxaban va demostrar superioritat enfront de warfarina en l'anàlisi de la població de seguretat, tanmateix aquests resultats s'han d'interpretar amb precaució ja que aquestes dades no van ser confirmades mitjançant l'anàlisi d'una població apropiada (ITT).

Conclusió: superior

2. Seguretat

No va haver-hi diferències en la variable principal de seguretat. L'anàlisi per subgrups va mostrar que on el control de l'INR era adequat, els AVK van tenir menys risc hemorràgic.

No hi ha antídot en cas d'anticoagulació excessiva.

Conclusió: inferior

3. Pauta

No requereix determinacions d'INR ni dosis irregulars.

Conclusió: superior

4.Cost

Conclusió: superior

Addicionalment es va realitzar una anàlisi comparativa entre rivaroxaban i altres nous anticoagulants actualment disponibles (dabigatran).

1. Eficàcia i 2. Seguretat

No és possible extreure conclusions fermes sobre l'eficàcia i la seguretat relativa amb dabigatran a causa de l'absència de comparacions directes i diferències en el disseny dels estudis. El ROCKET-AF era amb cegament doble i els pacients eren de més risc que els de l'assaig RE-LY amb dabigatran. S'han realitzat comparacions indirectes que no han mostrat diferències rellevants[14-16].

Conclusió: no concloent

3. Pauta

No necessitanecessita controls periòdics de l'INR ni ajustos de dosificació corresponents; ni precaucions dietètiques especials; essent el seu perfil d'interaccions farmacològiques més favorable que el de warfarina.

Conclusió: superior

4.Cost

Conclusió: inferior

Dictamen

QUALIFICACIÓ	
A	El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària
B	El seu ús és adequat en situacions concretes
C	Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

Les incerteses de seguretat i el cost elevat de la nova teràpia fan que el seu ús s'hagi de limitar a situacions concretes. Rivaroxaban constitueix una alternativa adequada als AVK en situacions concretes: pacients amb hipersensibilitat o contraindicació específica als AVK; pacients en tractament amb AVK en els quals no és possible mantenir el control de l'INR dins de rang terapèutic (2-3) malgrat un compliment correcte o en els quals no es pot monitorar adequadament l'INR. No existeixen comparacions directes amb altres nous anticoagulants, com ara dabigatran, de manera que no es pot concloure sobre la seva eficàcia i seguretat en aquest cas.

Annex I. Taules d'evidència

REFERÈNCIA	TIPUS D'ESTUDI I OBJECTIU	POBLACIÓ ESTUDIADA	PAUTA DE TRACTAMENT	VARIABLES DE MESURA	RESULTATS	QUALITAT DE L'ESTUDI
ROCKET AF[3] 011630 Finançat per Bayer i Johnson& Johnson	Assaig clínic aleatoritzat, cegament doble, multicèntric OBJECTIU Comparar el RIV amb la WAR en la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular i risc d'ictus de moderat a alt DURADA Mitjana 590 d (tractament)	CRITERIS D'INCLUSIÓ Pacients almenys de 18 anys amb fibril·lació auricular no valvular i antecedents d'ictus o atac isquèmic transitori o almenys dos dels següents: insuficiència cardíaca o fracció d'ejecció ≤35%, hipertensió, edat³ 75 anys, diabetis mellitus CRITERIS D'EXCLUSIÓ Embaràs o lactància, estenosi mitral, pròtesi valvular, cardioversió programada, fibril·lació auricular transitòria, mixoma auricular o trombe a ventricle esquerre, endocarditis activa, hemorràgia activa o alt risc d'hemorràgia, malaltia hepàtica important, insuficiència renal greu (ClCr <30 ml/min), requerir teràpia anticoagulant per un altre problema, tractament amb AAS >100 mg/d o AAS+ tienopiridines	RIV 20 mg/d (15 mg/d si ClCr <50 ml/min) (RIV) n=7.131 WAR dosi ajustada per a INR 2,0 a 3,0 (WAR) n=7.133	VARIABLES PRINCIPALS **Eficàcia:** composta d'ictus i embòlia sistèmica **Seguretat:** hemorràgia clínicament rellevant VARIABLES SECUNDÀRIES 1. Composta d'ictus, embòlia sistèmica i mort de causa cardiovascular 2. Composta d'ictus, embòlia sistèmica i mort de causa cardiovascular i infart de miocardi Efectes adversos	ESDEVENIMENTS/ 100 PACIENTS-ANY **Variable principal eficàcia:** RIV (n=7.081): 2,1 WAR (n=7.090): 2,4 HR=0,88 (0,75 a 1,03) **Hemorràgia rellevant** RIV (n=7.111): 14,9 WAR (n=7.125): 14,5 HR=1,03 (0,96 a 1,11) **Variable secundària 1** RIV (n=7.081): 4,5 WAR (n=7.090): 4,8 HR=0,94 (0,84 a 1,05) **Variable secundària 2** RIV (n=7.081): 5,2 WAR (n=7.090): 5,6 HR=0,93 (0,83 a 1,03) **Ictus** RIV (n=7.081): 2,0 WAR (n=7.090): 2,2 HR=0,90 (0,76 a 1,07) **Mort** RIV (n=7.081): 4,5 WAR (n=7.090): 4,9 HR=0,92 (0,82 a 1,03) **Hemorràgia major** RIV (n=7.111): 3,6 WAR (n=7.125): 3,45 HR=1,04 (0,90 a 1,20) **Pacients amb efectes adversos greus** (no considera els inclosos en la variable principal): RIV (n=7.111): 35,0% WAR (n=7.125): 36,5% RR=0,96 (0,92 a 1,00) **Abandonaments per EA** RIV (n=7.111): 15,7% WAR (n=7.125): 15,2%	**Escala Jadad** Aleatoriz.: 1+1 Cec: 1+1 Pèrdues: 1 Total: 5 Temps amb INR en rang: 55% **Escala SIGN:** ++

AAS: àcid acetilsalicílic, ClCr: aclariment de creatinina; EA: efectes adversos; HR: hazard ratio ; INR: índex internacionalitzat normalitzat; RIV: rivaroxaban; WAR: warfarina

REFERÈNCIA	TIPUS D'ESTUDI I OBJECTIU	POBLACIÓ ESTUDIADA	PAUTA DE TRACTAMENT	VARIABLES DE MESURA	RESULTATS	QUALITAT DE L'ESTUDI
J-ROCKET[6] Finançat per Bayer i Johnson& Johnson	Assaig clínic aleatoritzat, cegament doble, multicèntric OBJECTIU Comparar el RIV amb la WAR en la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular i risc d'ictus de moderat a alt en pacients japonesos DURADA Mitjana 490 d (tractament)	CRITERIS D'INCLUSIÓ Pacients almenys de 18 anys amb fibril·lació auricular no valvular i antecedents d'ictus o atac isquèmic transitori o almenys dos dels següents: insuficiència cardíaca o fracció d'ejecció ≤35%, hipertensió, edat ³75 anys, diabetis mellitus. CRITERIS D'EXCLUSIÓ Embaràs o lactància, estenosi mitral, pròtesi valvular, cardioversió programada, fibril·lació auricular transitòria, mixoma auricular o trombe a ventricle esquerre, endocarditis activa, hemorràgia activa o alt risc d'hemorràgia, malaltia hepàtica important, insuficiència renal greu (ClCr <30 ml/min), requerir teràpia anticoagulant per un altre problema, tractament amb AAS >100 mg/d o AAS+ tienopiridines	RIV 15 mg/d (10 mg/d si ClCr <50 ml/min) (RIV) n=639 WAR dosi ajustada per a INR 2,0 a 3,0 en <70 anys o 1,6 a 2,6 en³ 70 anys (WAR) n=639	VARIABLES PRINCIPALS **Eficàcia:** composta d'ictus i embòlia sistèmica **Seguretat:** hemorràgia clínicament rellevant VARIABLES SECUNDÀRIES 1. Composta d'ictus, embòlia sistèmica i mort de causa cardiovascular 2. Composta d'ictus, embòlia sistèmica i mort de causa cardiovascular i infart de miocardi Efectes adversos	ESDEVENIMENTS/100 PACIENTS-ANY **Variable principal eficàcia:** RIV (n=639): 1,3 WAR (n=639): 2,6 HR=0,48 (0,23 a 1,00) **Hemorràgia rellevant** RIV (n=639): 18,0 WAR (n=639): 16,4 HR=1,1 (0,87 a 1,42) **Variable secundària 1** RIV (n=639): 1,8 WAR (n=639): 2,8 HR=0,65 (0,34 a 1,22) **Variable secundària 2** RIV (n=639): 2,2 WAR (n=639): 3,0 HR=0,74 (0,41 a 1,34) **Ictus** RIV (n=639): 1,1 WAR (n=639): 2,5 HR=0,46 (0,22 a 0,98) **Mort** RIV (n=639): 0,8 WAR (n=639): 0,6 HR=1,37 (0,43 a 4,31) **Hemorràgia major** RIV (n=639): 3,0 WAR (n=639): 3,6 HR=0,85 (0,50 a 1,43) **Esdeveniments adversos greus** (no considera els inclosos en la variable principal): RIV (n=639): 23,6% WAR (n=639): 24,3% **Abandonaments per EA** RIV (n=639): 13,1 WAR (n=639): 15,0	Aleatoriz.: 1+1 Cec: 1+1 Pèrdues: 1 Total: 5

AAS: àcid acetilsalicílic, ClCr: aclariment de creatinina; EA: efectes adversos; HR: hazard ratio ; INR: índex internacionalitzat normalitzat; RIV: rivaroxaban; WAR: warfarina

Annex II. Taules de seguretat

		RIVAROXABAN	Antagonistes de la vitamina K (Warfarina)
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	A partir dels criteris especificats (superior, semblant, inferior)	Inferior si hi ha un control adequat de l'INR	
EFECTES ADVERSOS MÉS RELLEVANTS	Hemorràgia clínicament rellevant	20,81%	20,26%
	Hemorràgia major	5,43%	5,36%
	Hemorràgia rellevant en centres amb bon control d'INR	28,7%	24,1%
	Hemorràgia major en centres amb bon control d'INR	8,4%	6,0%
	Esdeveniments adversos greus	34,06%	35,46%
TAXA D'ABANDONAMENTS	Indicar % d'abandonaments per RAM dels principals ACA	13,1%	15,0%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens (SÍ/NO)	Sense dades	Sense dades
	Ancians (SÍ/NO)	NO	NO
	Embaràs (SÍ/NO)	Contraindicat	Contraindicat
	Lactància (SÍ/NO)	Contraindicat	Es pot usar
	Comorbiditat: – Insuficiència hepàtica – Insuficiència renal – D'altres	Contraindicat insuficiència hepàtica i insuficiència renal quan ClCr <15 ml/min En insuficiència renal moderada-greu (ClCr 1549 ml/min) es recomana ajust de pauta	Contraindicat insuficiència hepàtica i insuficiència renal greus
INTERACCIONS	Impacti sobre la salut (+, ++, +++)	A nivell de metabolisme hepàtic ++	Múltiples (es controlen amb INR)++
		Fàrmacs que afectin la coagulació +++	Fàrmacs que afectin la coagulació +++
			Interaccions amb aliments ++
EFECTE DE CLASSE	SÍ/NO (descriure'ls)	Hemorràgies No hi ha antídot	Hemorràgies Hi ha antídot
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ	Relacionats amb la posologia i amb la forma d'administració	Seguiment menys estret del pacient	Per dosis irregulars i necessitat de canvis de dosi
PLA DE RISCOS		Sí	No
ALERTES DE SEGURETAT		No	No
DADES DE SEGURETAT A LLARG TERMINI	SÍ/NO (descriure la font)	No	Sí (diversos estudis de cohort)[7]

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ClCr: aclariment de creatinina; RAM: reaccions adverses medicamentoses; INR: índex internacionalitzat normalitzat

BIBLIOGRAFIA

1. Camm AJ, Lip GY, De CR, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012;33(21):2719-47.
2. Fitxa técnica Xarelto (Rivaroxaban). Bayer Pharma AG [monografia a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2012 [citat gener 2013]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91.
4. CHMP Assesment Report. Xarelto INM (Rivaroxaban) [monografia a Internet]. London (United Kingdon): European Medicines Agency (EMA); 2011 [citat gener 2013]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Assessment_Report_ - _Variation/human/000944/WC500120735.pdf.
5. Xarelto (Rivaroxaban). Medical Review(s). Silver Spring, MD (US): Food and Drugs Administration (FDA); 2011. Application No.:202439.
6. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study -. Circ J. 2012;76(9):2104-11.
7. Xerelto (Rivaroxaban) 10 mg immediate release tablets. Statistical Review(s). Silver Spring, MD (US): Food and Drugs Asministration (FDA); 2011. Application No.: 022406.
8. Gómez D, Paladio N, Almazán C. Dabigatran etexilat en la profilaxi de l'accident vascular cerebral de l'embolisme sistèmic en fibril·lació auricular no valvular. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.
9. Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. London (United Kingdom): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2012.
10. Rivaroxaban for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation. Staffordshire (United Kingdom): Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC); 2011.
11. Rivaroxaban 15 and 20mg film-coated tablets (Xerelto®) SMC No. (756/12). Glasgow (United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2012.
12. Rivaroxaban - Atrial fibrillation, stroke prevention. Ottawa, ON (Canada): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADHT); 2012.
13. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistématica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de utilidad terapéutica UT/V1/26062012. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): 2012. Disponible a: www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-aco-rev 05-09-12.pdf.
14. Testa L, Agnifili M, Latini RA, Mattioli R, Lanotte S, De MF, et al. Adjusted indirect comparison of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. QJM. 2012;105(10):949-57.
15. 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.
16. 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.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments d'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document se citi de la manera següent:

Rivaroxaban. Prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular i com a mínim un factor de risc. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013

© 2013, Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Edita: Agencia d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS)

1a edició, Gener 2013. Barcelona

Dipòsit legal: B.3543-2013

www.aatrm.net
Farmacia.AIAQS@gencat.cat

http://www10.gencat.net/catsalut/cat/prov_farmacia.htm

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

CatSalut
Servei Català de la Salut