

RIVAROXABÁN

para profilaxis en cirugía ortopédica

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
15/10/09

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Rivaroxabán (Xarelto®)

Indicación clínica solicitada: Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Autores / Revisores: Antonio Salmerón, Carlos García Collado, José Cabezas. Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Su repercusión en el informe final se refleja en el anexo correspondiente.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe. No existe conflicto de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Rivaroxabán

Nombre comercial: Xarelto

Laboratorio: Bayer Schering Pharma AG

Grupo terapéutico. Denominación:

Código ATC: B01AX06

Vía de administración: Vía oral

Tipo de dispensación: Con receta médica

Vía de registro: procedimiento centralizado

Presentaciones y precio (BOT plus)				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Comprimidos recubiertos 10mg	10 comprimidos	661608	63.54	42.33
Comprimidos recubiertos 10mg	30 comprimidos	661609	190.62	124.80
Comprimidos recubiertos 10mg	100 comprimidos	603082	Envase clínico	376.04

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. 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. Rivaroxabán no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

En los seres humanos se ha observado una inhibición de la actividad del factor Xa dependiente de la dosis. En la práctica clínica, no es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con rivaroxabán.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMyPS: Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. (14 de octubre de 2008).

EMA: Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. (30 de septiembre de 2008).

FDA: Informe favorable del comité asesor; de momento no se ha aprobado y se ha solicitado información adicional de seguridad.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada es de 10 mg de rivaroxabán, una vez al día. La dosis inicial debe tomarse entre 6 y 10 horas después de la intervención quirúrgica, siempre que se haya establecido la hemostasia.

La duración del tratamiento depende del riesgo individual del paciente de presentar tromboembolismo venoso, que es determinado por el tipo de cirugía ortopédica:

-En los pacientes sometidos a cirugía mayor de cadera, se recomienda una duración de tratamiento de 5 semanas.

-En los pacientes sometidos a cirugía mayor de rodilla, se recomienda una duración de tratamiento de 2 semanas.

Si se omite una dosis, el paciente deberá tomar Rivaroxabán inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

Rivaroxabán puede tomarse con o sin alimentos.

Insuficiencia renal:

Clcr \geq 30mL/min no requiere ajuste de dosis.

Clcr entre 15-29mL: precaución por aumento del riesgo de hemorragia.

Clcr<15mL/min: no se recomienda su uso.

Insuficiencia hepática:

Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia. Puede utilizarse con precaución en pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) si no está asociada a coagulopatía.

No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con otras hepatopatías.

Niños y adolescentes:

Rivaroxabán no está recomendado para uso en niños o adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

4.4 Farmacocinética.

Absorción: La biodisponibilidad de rivaroxabán es elevada (80% - 100%). Rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C_{max}) de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido. La ingesta de alimentos con rivaroxabán no afecta al AUC ni a la C_{max}. Presenta una farmacocinética lineal hasta, aproximadamente, 15 mg administrados una vez al día. A dosis más altas, muestra una absorción disminuida, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción dosis-dependiente.

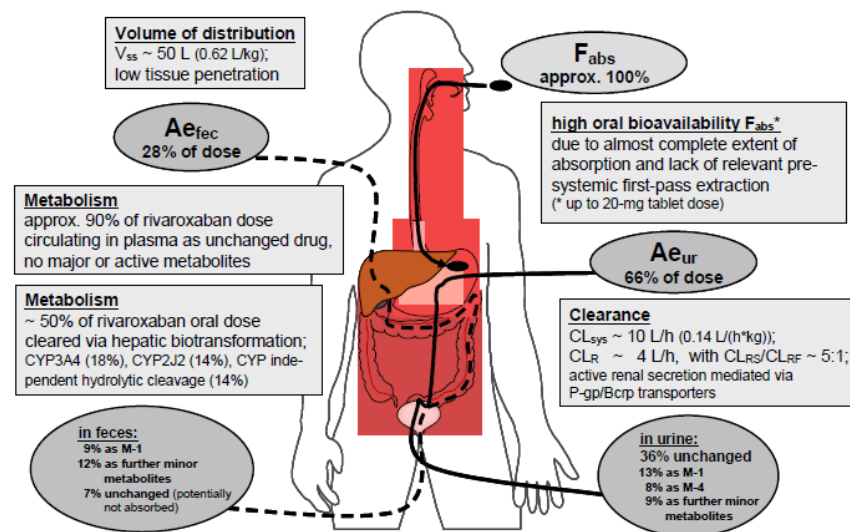
La variabilidad de la farmacocinética de rivaroxabán es moderada; con una variabilidad interindividual (CV %) entre el 30 y el 40%, excepto el día de la intervención quirúrgica y el siguiente día, cuando la variabilidad de la exposición es alta (70%).

Distribución: La unión a las proteínas plasmáticas humanas es alta, del 92% al 95%, aproximadamente, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, con un V_{ss} de aproximadamente 50 litros.

Metabolismo y eliminación: De la dosis administrada de rivaroxabán, se metaboliza aproximadamente 2/3 (la mitad se elimina por la vía renal y la otra mitad se elimina por la vía fecal). El 1/3 restante de la dosis administrada sufre excreción renal directa como principio activo no modificado a través de la orina, principalmente mediante secreción renal activa.

Rivaroxabán es metabolizado mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales vías de biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. Según investigaciones *in vitro*, rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

Rivaroxabán se encuentra principalmente en forma inalterada en plasma humano y no hay presencia de metabolitos mayores o metabolitos activos circulantes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, rivaroxabán puede clasificarse como un fármaco de bajo aclaramiento. Después de la administración por vía intravenosa de una dosis de 1 mg, la semivida de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Después de la administración por vía oral de una dosis de 10 mg, la eliminación se ve limitada por la tasa de absorción, con semividas de eliminación medias entre 7 y 11 horas.



$A_{e_{ur}}$ amount excreted into urine
 $A_{e_{fec}}$ amount excreted into bile/feces
 Bcrp breast cancer resistance protein
 CL_{sys} systemic (plasma) clearance
 CL_R renal clearance (via active secretion CL_{RS} and glomerular filtration CL_{RF})
 CYP3A4 cytochrome P450 3A4
 CYP2J2 cytochrome P450 2J2
 F_{abs} absolute bioavailability
 M-1, M-4 metabolites M-1 and M-4
 P-gp P-glycoprotein
 V_{ss} volume of distribution at steady-state
 all numbers are approximate; sum of percentages is 94% (= recovery in human mass balance study)

• Absorption

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación

Características comparadas con otros medicamentos similares				
Nombre	Rivaroxabán (Xarelto®)	Dabigatran (Pradaxa®)	Enoxaparina (Clexane®)	Fondaparinux (Arixtra®)
Diana	Factor Xa Directo	Factor IIa (trombina) Directo	Factor Xa y IIa (trombina) Indirecto	Factor Xa Indirecto
Vía de administración	Oral	Oral	Subcutáneo	Subcutáneo
Tiempo C_{max} (voluntarios sanos)	2-4 horas	0.5-2 horas Post cirugía 7-9 horas	3-5	2-3 horas
T₅₀ eliminación (h)	5-9 Post cirugía 7-11	11 Post cirugía 14-17	4-7	17-21
Dosis tromboprofilaxis cirugía ortopédica	Inicial: 10mg de 6-10 horas después de cirugía Mantenimiento: 10mg/24h Duración: 14 días (cirugía reemplazo rodilla) 35 días (cirugía reemplazo cadera)	Inicial: 110mg de 1-4 horas después de cirugía Mantenimiento: 220mg/24h Duración: 10 días (cirugía reemplazo rodilla) 28-35 días (cirugía reemplazo cadera)	Europa 40mg/24h 12-24h después de cirugía EEUU 30mg/12h 12-24h después de cirugía Duración: 7-14 días	Inicial: 2.5mg 6-24 horas después de cirugía Mantenimiento: 2.5mg/24h Duración: >11 días (cirugía reemplazo rodilla y cadera) >32 días (cirugía fractura cadera)
Monitorización coagulación	No	No	No	No
Uso en IR	Grave Precaución Muy grave No recomendado	Moderada Ajustar a 150mg/24h Grave Contraindicado	Moderada Precaución Grave 20mg/24h	Moderada Precaución Grave Contraindicado
Uso en IH	Contraindicado si está asociada a coagulopatía y riesgo de hemorragia relevante	No recomendado	Precaución	Precaución
Potencial trombocitopenia inducida por heparina	No	No	Bajo	No
Interacciones	Con inhibidores del CYP 3A4 y P-gp (ejm. Ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, rifampicina, verapamilo, claritromicina...) Con inductores del CYP 3A4 (ejm. fenitoina, CBZ)	Quinidina, amiodarona, AINEs e inhibidores/inductores potentes de P-gp (ejm. claritromicina, rifampicina, verapamilo, hipérico)	No se conocen interacciones clínicamente relevantes	No se conocen interacciones clínicamente relevantes
Reversion del efecto anticoagulante	rFVIIa, complejo protrombina (en ratas y primates)	rFVIIa, complejo protrombina (en ratas)	Protamina sulfato (parcial)	rFVIIa (parcial)

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Para evaluar la eficacia clínica de rivaroxabán en la profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera y rodilla se dispone del informe EPAR de la EMEA y de 4 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego fase III controlados con enoxaparina:

- RECORD 1 (estudio numero 11354) y RECORD 2 (11357): en reemplazo total de cadera
- RECORD 3 (11356): en reemplazo total de rodilla

- RECORD 4 (estudio número 11355) que no forma parte del EPAR de la EMEA y que también evalúa la eficacia en reemplazo total de rodilla.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

A continuación se resumen las principales características de los ensayos clínicos en fase III que forman parte del programa RECORD (REGulation of Coagulation in major Orthopedic surgery to prevent the Risk of DVT and PE) que evalúa la eficacia y seguridad de rivaroxabán en prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Los ensayos clínicos RECORD 1, 2, 3 y 4 son multinacionales, prospectivos, paralelos, aleatorizados, doble ciego con controlados con enoxaparina 40mg/24h (RECORD 1,2 y 3) o con enoxaparina 30mg/12h (RECORD 4).

La **variable de eficacia principal** fue un endpoint compuesto definido como **cualquier trombosis venosa profunda** constituida por: trombosis venosa profunda (TVP) proximal o distal (sintomática o detectada por venografía si el paciente estaba asintomático), embolismo pulmonar no fatal y muerte por cualquier causa.

La **variable secundaria** de eficacia fue el **tromboembolismo venoso mayor**, variable compuesta por:
TVP proximal, embolismo pulmonar no fatal y muerte por TVP

La variable principal de seguridad evaluada fue sangrado mayor observado dentro de los 2 días posteriores a la toma del fármaco de estudio.

En total, en el programa RECORD, se ha evaluado la eficacia y seguridad de Rivaroxabán en una población mayor a 13.000 pacientes.

RECORD1:

La variable principal es una variable compuesta de: Tromboembolismo Venoso profundo (TVP) proximal asintomático medido por venografía + TVP distal asintomático por venografía + TVP sintomático confirmado por ecografía, venografía o autopsia + Embolismo Pulmonar (EP) confirmado no mortal + Mortalidad no asociada a TEV durante el periodo de tratamiento. La variable secundaria es una variable compuesta de TVP proximal + EP + TVP relacionado con mortalidad.

En el análisis estadístico primero se efectuó un análisis de no inferioridad (delta = 3,5% para la variable principal compuesta y delta = 1,5% para trombosis venosa profunda mayor) con la población por protocolo (PP) y posteriormente se llevó a cabo un análisis de superioridad con la población por intención de tratar modificada (ITTm) que excluía a aquellos que no recibieron la medicación, no fueron sometidos a cirugía, y/o no tuvieron una evaluación adecuada de la presencia/ausencia de trombosis.

Tabla 1. RECORD 1
Referencia: Eriksson BI et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. The New England Journal of Medicine 2008; 358: 2765-75.

-Ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, no inferioridad (margen 3,5%), multicéntrico (USA, Canadá, Europa, Australia, Sur África, Sur América), grupos paralelos y control activo.

-Nº de pacientes: 4.541 aleatorizados (2266 rivaroxabán, 2275 enoxaparina). En análisis por intención de tratar modificado (ITTm) 3153 (1595 rivaroxabán, 1558 enoxaparina) y 3029 (1537 rivaroxabán, 1492 enoxaparina) para el análisis por protocolo (PP).

-Tratamiento grupo activo (GA) y tratamiento grupo control (GC). GA: Rivaroxabán 10mg vía oral una vez al día, comenzando 6-8h después de la cirugía + inyección de placebo. GC: enoxaparina 40mg subcutánea comenzando la tarde antes de la intervención + un comprimido de placebo. Duración: 31 a 39 días

-Criterios de inclusión: hombres y mujeres de más de 18 años de edad programados para cirugía electiva de reemplazo de cadera.

-Criterios de exclusión: Los criterios de exclusión más relevantes fueron:

- Pacientes candidatos a ser intervenidos de artroplastia de cadera bilateral por etapas.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes con hemorragia activa o alto riesgo de sufrirla.
- Pacientes con contraindicaciones para recibir enoxaparina o que requirieran un ajuste de dosis (insuficiencia renal severa).
- Presencia de trastornos que impidieran la flebografía bilateral.
- Hígado significativamente afectado (hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis).
- Pacientes que tomaran inhibidores de la proteasa para tratar la infección por VIH.
- Uso de terapia fibrinolítica o compresión neumática intermitente planeada durante el periodo de estudio.
- Requerimiento de terapia anticoagulante oral que no pudiera ser interrumpida.

-Pérdidas: rivaroxabán 256, enoxaparina 264

-Tipo de análisis: primero análisis de no inferioridad por protocolo y posteriormente uno de superioridad con análisis por ITTm

Resultados análisis por protocolo n=3029

Variable evaluada en el estudio	Rivaroxabán 10mg/día n=1537 (%)	Enoxaparina 40mg/día n=1492 (%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	P value
Variable principal -cualquier TVP	13 (0,9)	50 (3,4)	2,5% (1,5 a 3,5)	40 (29 a 67)	< 0,001

Resultados del análisis por intención de tratar modificado n=3153

Variable principal	18 (1,1)	58 (3,7)	2,62 (1,5 a 3,7)	39 (28 a 67)	<0,001
-Muerte cualquier causa	4 (0,3)	4 (0,3)	0,0	Ns	p=1.
-TE pulmonar no fatal	4 (0,3)	1 (0,1)	0,2	Ns	P=0,37
-TVP (proximal+distal)	12 (0,8)	53 (3,4)	2,6 (1,7 a 3,6)	38 (28 a 59)	P<0,001
Variable secundaria	0,2 %	2,0 %	1,74% (1,03 a 2,45)	58 (42 a 101)	<0,001

Población de seguridad n=4399

TVP sintomática durante tratamiento activo	0,3 % (0,1 –0,6)	0,5% (0,3 –0,9)	0,2 (-0,6 ; 0,1)	Ns	0,22
TVP sintomática durante periodo de seguimiento	0,1% (0,1 –0,3)	0,2% (0,1 –0,5)	0,1 (-0,4 ; 0,1)	Ns	0,37

RECORD2: El objetivo principal de este estudio es demostrar la superioridad de un régimen de cinco semanas de profilaxis con rivaroxabán frente a un régimen de dos semanas con enoxaparina. Las variables principal y secundaria son superponibles al primer ensayo (RECORD1).

Tabla 2. RECORD 2					
Referencia: Kakkar Ajay K et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. The Lancet. 2008; 372:31-9					
-Ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, multicéntrico (USA, Canadá, Europa, Australia, Sur África, Sur América), grupos paralelos y control activo.					
-Nº de pacientes: 2509 aleatorizados (1252 rivaroxabán, 1257 enoxaparina). En análisis por intención de tratar modificado (ITTm) 1733 (864 rivaroxabán, 869 enoxaparina) y 1615 (812 rivaroxabán, 803 enoxaparina) para el análisis por protocolo (PP).					
-Tratamiento grupo activo (GA) y tratamiento grupo control (GC). GA: Rivaroxabán 10mg vía oral una vez al día, comenzando 6-8h después de la cirugía + inyección de placebo. GC: enoxaparina 40mg subcutánea comenzando la tarde antes de la intervención + un comprimido de placebo.					
Duración diferente para enoxaparina y rivaroxabán (31 a 39 días con rivaroxabán frente a 10-14 días con enoxaparina)					
-Criterios de inclusión: hombres y mujeres de más de 18 años de edad programados para cirugía electiva de reemplazo de cadera.					
-Criterios de exclusión: Los criterios de exclusión más relevantes fueron:					
<ul style="list-style-type: none"> •Pacientes candidatos a ser intervenidos de artroplastia de cadera bilateral por etapas. •Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. •Pacientes con hemorragia activa o alto riesgo de sufrirla. •Pacientes con contraindicaciones para recibir enoxaparina o que requirieran un ajuste de dosis (insuficiencia renal severa). •Presencia de trastornos que impidieran la flebografía bilateral. •Hígado significativamente afectado (hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis). •Pacientes que tomaran inhibidores de la proteasa para tratar la infección por VIH. •Uso de terapia fibrinolítica o compresión neumática intermitente planeada durante el periodo de estudio. •Requerimiento de terapia anticoagulante oral que no pudiera ser interrumpida. 					
-Pérdidas: rivaroxabán 135, enoxaparina 165.					
-Tipo de análisis: primero análisis de superioridad con análisis por ITTm y por protocolo de forma secundaria					
Resultados análisis por ITTm=1733					
Variable evaluada en el estudio	Rivaroxabán 10mg/día N=1537 (%)	Enoxaparina 40mg/día N=1492 (%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	P value
Variable principal					
-cualquier TVP	17 (2,0)	81 (9,3)	7,4% (5,2 a 9,5)	14 (11 a 20)	< 0,001
-Muerte cualquier causa	2 (0,2)	6 (0,7)	0,5 (-0,2 a 1,1)	Ns	P=0,29
-TE pulmonar no fatal	1 (0,1)	4 (0,5)	0,3 (-0,2 a 1,1)	Ns	P=0,37
-TVP (proximal+distal)	14 (1,6)	44 (5,1)	6,5 (4,5 a 8,5)	16 (12 a 23)	P<0,001
Variable secundaria	0,6 %	5,1 %	4,5 (3,0 a 6,0)	23 (17 a 34)	<0,001
Población de seguridad n=2457					
TVP sintomática durante tratamiento activo	0,2% (0,1 –0,7)	1,2 (0,7 – 2,0)	-1,0 (-0,3 ; -1,8)		0,0040
TVP sintomática durante periodo de seguimiento	0,1% (0,1 –0,5)	0,2 (0,1 – 0,6)	0,1 (-0,2 ; 0,4)		0,62

RECORD3: El objetivo principal fue demostrar que una pauta de dos semanas de tratamiento con rivaroxabán para profilaxis de TVP tras artroplastia total de rodilla es no inferior a enoxaparina. Se trata de un ensayo de no inferioridad con análisis por protocolo (delta de 4% para la variable principal y 1,5% para la variable secundaria) seguido de un estudio de superioridad por ITTm. El diseño fue idéntico al ensayo RECORD1.

Tabla 3. RECORD 3

Referencia: Lassen MR. et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. The New England Journal of Medicine. 2008; 358; 2776-86.

-Ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, no inferioridad (margen 4%), multicéntrico (Canadá, Europa, Sur África, Sur América), grupos paralelos y control activo.

-Nº de pacientes: 2.531 aleatorizados (1.254 rivaroxabán, 1.277 enoxaparina). En análisis por intención de tratar modificado (ITTm) 1.702 (824 rivaroxabán, 878 enoxaparina) y 1631 (793 rivaroxabán, 838 enoxaparina) para el análisis por protocolo (PP).

-Tratamiento grupo activo (GA) y tratamiento grupo control (GC). GA: Rivaroxabán 10mg vía oral una vez al día, comenzando 6-8h después de la cirugía + inyección de placebo. GC: enoxaparina 40mg subcutánea comenzando la tarde antes de la intervención + un comprimido de placebo. Duración: 10 a 14 días

-Criterios de inclusión: hombres y mujeres de más de 18 años de edad programados para cirugía electiva de reemplazo de rodilla.

-Criterios de exclusión: Los criterios de exclusión más relevantes fueron:

- Hemorragia activa o alto riesgo de hemorragias contraindicando el tratamiento con heparina de bajo peso molecular.
- Hígado significativamente afectado (hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis).
- Contraindicaciones en pacientes tratados con enoxaparina que requieren ajuste de dosis (insuficiencia renal severa).
- Mujeres embarazadas o en lactancia y mujeres con retraso en el parto que no han usado un control de natalidad adecuado.
- Pacientes que toman concomitantemente inhibidores de la proteasa para el VIH.
- Terapias anticoagulantes orales en curso que no se pueden interrumpir.

-Tipo de análisis: primero análisis de no inferioridad por protocolo y posteriormente uno de superioridad con análisis por ITTm

Resultados análisis por protocolo n=3029

Variable evaluada en el estudio	Rivaroxabán 10mg/día N=793 (%)	Enoxaparina 40mg/día N=838 (%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	P value
Variable principal -cualquier TVP	79 (9,3)	152 (18,1)	8,8 (5,5 a 12,1)	12 (9 a 19)	< 0,001

Resultados del análisis por intención de tratar modificado n=1702 (824 rivaroxabán, 878 enoxaparina)

Variable principal	79 (9,6)	166 (18,9)	9,3 (6,0 a 12,6)	11 (8 a 17)	<0,001
-Muerte cualquier causa	0	2 (0,2)	0,2	Ns	p=1.
-TE pulmonar no fatal	0	4 (0,5)	0,5	Ns	P=0,06
-TVP (proximal+distal)	79 (9,6)	160 (18,2)	8,6 (5,4 a 11,9)	12 (9 a 19)	P<0,001
Variable secundaria	1,1 %	2,6 %	1,6 % (0,4 a 2,8)	63 (36 a 251)	<0,01

Población de seguridad n=2459

TVP sintomática durante tratamiento activo	0,7% (0,3 – 1,3)	2,0%(1,3 -2,9)	-1,3 (-2,2 ; -0,4)	0,005
TVP sintomática durante periodo de seguimiento	0,4% (0,1 – 1,0)	0,2 (0,1 – 0,7)	0,2 (-0,3 ; 0,6)	0,44

RECORD4: Ensayo clínico para demostrar la no inferioridad de rivaroxabán vs dosis de enoxaparina aprobada en Norteamérica para profilaxis de TVP tras artroplastia total de rodilla.

Tabla 4. RECORD 4					
Referencia: Turpie AG, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4). A randomised trial. The Lancet,2009; 373:1673 – 80.					
-Ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, no inferioridad (margen 4%), multicéntrico (Canada, Europa, Sur África, Sur América), grupos paralelos y control activo.					
-Nº de pacientes: 3.148 aleatorizados. En análisis por intención de tratar modificado (ITTm) 1.924 (965 rivaroxabán, 959 enoxaparina) y 1.742 (864 rivaroxabán, 878 enoxaparina) para el análisis por protocolo (PP).					
-Tratamiento grupo activo (GA) y tratamiento grupo control (GC). GA: Rivaroxabán 10mg via oral una vez al día, comenzando 6-8h después de la cirugía + inyección de placebo/12h. GC: enoxaparina 30mg/12h subcutánea comenzando a las 12-24 horas posteriores a la sutura + un comprimido de placebo. Duración: 12 ± 2 días.					
-Criterios de inclusión: hombres y mujeres de más de 18 años de edad programados para cirugía electiva de reemplazo de rodilla.					
-Criterios de exclusión: Los criterios de exclusión más relevantes fueron:					
<ul style="list-style-type: none"> •Hemorragia activa o alto riesgo de hemorragias contraindicando el tratamiento con heparina de bajo peso molecular. •Hígado significativamente afectado (hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis). •Contraindicaciones en pacientes tratados con enoxaparina que requieren ajuste de dosis (insuficiencia renal severa). •Mujeres embarazadas o en lactancia y mujeres con retraso en el parto que no han usado un control de natalidad adecuado. •Pacientes que toman concomitantemente inhibidores de la proteasa para el VIH. •Terapias anticoagulantes orales en curso que no se pueden interrumpir. 					
-Tipo de análisis: primero análisis de no inferioridad por protocolo y posteriormente uno de superioridad con análisis por ITTm					
Resultados análisis por protocolo n=1.742					
Variable evaluada en el estudio	Rivaroxabán 10mg/día N=864 (%)	Enoxaparina 30mg/12h N=874 (%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	P value
Variable principal -cualquier TVP	58 (6,7)	82 (9,3)	2,6 (0,1 a 5,2)	39 (20 a 1000)	< 0,036
Resultados del análisis por intención de tratar modificado n=1924					
Variable principal	67 (6,9)	97 (10,1)	3,2 (0,7 a 5,7)	32 (18 a 143)	0,0118
-Muerte cualquier causa	2 (0,2)	3 (0,3)	0,1	Ns	Ns
-TE pulmonar no fatal	5 (0,5)	8 (0,8)	0,3	Ns	Ns
-TVP (proximal+distal)	61 (6,3)	86 (9,0)	2,6 (0,3 a 5,0)	38 (21 a 334)	<0,05
Variable secundaria	1,2 %	2,0 %	0,8 % (-0,2 a 1,8)	Ns	Ns
Población de seguridad n=3034					
TVP sintomática durante tratamiento activo	0,7%(0,3- 1,1)	1,2%(0,6-1,7)	0,5%(-0,2 ; 1,2)		0,1868
TVP sintomática durante periodo de seguimiento	0,2%(0,0 – 0,4)	0,2%(0,0 -0,4)	0,0%(-0,3;0,3)		0,997

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Como se describe en el punto anterior el conjunto de ensayos clínicos en fase III que constituyen el programa RECORD presentan un diseño acorde con las exigencias de las agencias reguladoras para evaluar la eficacia y seguridad de rivaroxabán. Tras aplicar la escala de JADAD todos los ensayos presentaron una puntuación de 5 sobre 5 [8].

Un aspecto relevante de destacar es que en los ensayos RECORD 1 y 3 más de un 25% de los pacientes fueron excluidos del análisis primario de eficacia como consecuencia de la

inadecuada determinación del tromboembolismo con lo que **fue necesario reclutar pacientes extra** para mantener el poder estadístico. Este extra reclutamiento no se realizó en RECORD 2.

El empleo de **trombosis venosa profunda asintomática** determinada por venografía, en especial la distal, como medida subrogada de eventos trombóticos sintomáticos esta en entre dicho, si bien las agencias reguladoras EMEA y FDA entre otras la aceptan como variable [9].

La exclusión del sangrado del sitio de intervención (que puede requerir una nueva intervención quirúrgica o ser mortal) de la definición de sangrado mayor en el programa RECORD es un **sesgo que puede infraestimar el riesgo de sangrado mayor** atribuible a rivaroxabán. Hecho particularmente importante pues más del 80% de los casos de sangrado mayor post quirúrgico se produjeron en el sitio de la intervención en los ensayos clínicos en fase II [10-12].

Variables finales clínicamente importantes, como complicaciones post-TVP (ej. Síndrome posttrombótico), prolongación de la estancia hospitalaria, y resultados de tipo quirúrgico (infecciones, cicatrización de heridas, drenaje, rango de movimiento, dolor crónico) **no fueron evaluadas**.

La baja frecuencia de TVP sintomática, muerte o eventos de sangrado mayor deben ser interpretados con cautela pues **los ensayos clínicos no tienen la potencia suficiente para investigar eventos de tan baja frecuencia**.

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

La población incluida en los ensayos clínicos pivotaes **puede considerarse representativa** de la población general que se somete a artroplastia de rodilla y cadera. Conviene destacar que en los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes con fractura de cadera, sino de cirugía electiva de cadera y rodilla.

Por otra parte, en los ensayos **clínicos se excluyen pacientes con insuficiencia renal grave**, insuficiencia **hepática grave** o de **alto riesgo de sangrado**. Además se incluyen pocos pacientes con **historia previa de TVP, mayores de 75 años** (edad media aproximada en los ECA de 60 años) o pacientes de alto o bajo peso lo cual limita parcialmente la aplicabilidad de los resultados a la práctica clínica habitual donde no es poco frecuente encontrarse con estas situaciones.

-Relevancia clínica de los resultados:

Rivaroxabán ha demostrado **superioridad en la variable compuesta de eficacia primaria** tanto en cirugía electiva de cadera como de rodilla.

Respecto a esta variable primaria, cabe destacar que la presencia/ausencia de TVP se determinó por venografía y como se puede observar en las tablas de resultados, **rivaroxabán** se mostró superior de manera estadísticamente significativa a enoxaparina a expensas de una reducción significativa de la incidencia de TVP sintomática y asintomática, pero **no redujo la mortalidad ni la incidencia de embolismo pulmonar**.

En el estudio RECORD3 la incidencia de tromboembolismo fue mayor que en los estudios RECORD1 y RECORD2. Se debió principalmente a la mayor incidencia de TVP distal, lo que está relacionado con la localización de la cirugía. Rivaroxabán redujo de manera estadísticamente significativa la presencia de TVP a costa, principalmente, de la reducción de TVP distal. La reducción de TVP proximal con rivaroxabán no alcanzó significación estadística (p=0,07).

En el ensayo RECORD 4 a diferencia de lo que ocurría en 1, 2 y 3 **no se observaron diferencias** estadísticamente significativas en la variable secundaria (**tromboembolismo venoso mayor**), tal vez por la mayor dosis de enoxaparina empleada en el régimen de EEUU.

Rivaroxabán redujo de manera estadísticamente significativa la incidencia de TVP sintomática durante el periodo de tratamiento activo en los estudios RECORD3, y el RECORD2, no así en el estudio RECORD1 ($p=0,22$), probablemente debido al bajo número de eventos.

Conviene destacar que en el estudio RECORD2 los regímenes evaluados incluían duraciones de tratamiento diferentes, 5 semanas con rivaroxabán y 2 semanas con enoxaparina, por lo que las diferencias observadas en eficacia podrían ser atribuidas tanto al fármaco en estudio como a la duración del tratamiento.

La incidencia de TVP sintomática fue menor de forma estadísticamente significativa en el brazo de rivaroxabán en RECORD 2 y 3, pero no en RECORD 1 y 4. **En periodo de seguimiento la incidencia de TVP sintomática no fue diferente entre los 2 brazos del estudio en ninguno de los 4 ensayos clínicos.**

Por otra parte, nos encontramos que la reducción absoluta del riesgo (RAR) obtenida en los ensayos clínicos, en las variables más clínicamente relevantes (TVP proximal + EP + TVP relacionado con mortalidad) son, en valor absoluto, menores del 5% en la mayoría de los casos. Es decir, la magnitud del efecto es pequeño, lo que hace que; aunque se haya logrado la significación estadística, los resultados no sean clínicamente relevantes.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Ndegwa S, et al. Dabigatran or Rivaroxaban Versus Other Anticoagulants for Thromboprophylaxis After Major Orthopedic Surgery: Systematic Review of Comparative Clinical-Effectiveness and Safety. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

Revisión sistemática realizada por la agencia canadiense de tecnologías sanitarias y medicamentos (CADTH) que evalúa rivaroxabán y Dabigatran frente a otros anticoagulantes en la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos cirugía mayor traumatológica.

Concluye:

- "...the Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) recommended that dabigatran not be listed in publicly funded drug plans.."
- "...CEDAC recommended that rivaroxabán be listed in publicly funded drug plans for the prophylaxis of VTE after TKR or THR for up to two weeks as an alternative to LWMH..."
- "...CEDAC also recommended that reimbursement for the extended prophylaxis of VTE with other agents after two weeks of rivaroxabán use should not be provided because the cost-effectiveness of VTE prophylaxis beyond two weeks has not been established..."
- "...CEDAC's recommendation for reimbursement does not follow the ACCP recommendations for outpatient extended prophylaxis of up to 35 days after THR or TKR. This could be of concern for practicing clinicians. CEDAC's decision was largely based on trials using the European dosing recommendations for enoxaparin; the final results from a fourth phase 3 trial (RECORD 4) are needed to reduce uncertainty about the effectiveness of using the Health Canada approved dosing regimen..."
- "...Similar rates of major bleeding and all-cause mortality were reported for dabigatran and for rivaroxabán when compared with enoxaparin..."
- "In conclusion, although some efficacy and safety data for dabigatran and rivaroxabán are available, data from additional trials and postmarketing surveillance will be needed to characterize the role of these anticoagulants for thromboprophylaxis among diverse patient populations after major orthopedic surgery."

Merli G, Spyropoulos AC, Caprini JA. Use of emerging oral anticoagulants in clinical practice: translating results from clinical trials in orthopedic and general surgical patients populations. Ann Surg 2009; 250:219-28.

Concluye que aunque los nuevos anticoagulantes parecen prometedores, los resultados de los ensayos clínicos deben interpretarse con cautela como consecuencia del amplio espectro de pacientes quirúrgicos atendidos en la práctica habitual.

Piccini JP, Patel MR, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban, an oral direct factor Xa inhibitor. Expert Opin Investig Drugs 2008;17:925-37.

Concluye que rivaroxabán puede potencialmente desplazar la terapia anticoagulante estándar

Chen T, Lam S. Rivaroxaban an oral direct factor Xa inhibitor for the prevention of thromboembolism. Card Rev. 2009; 17:192-7.

Rivaroxabán tiene potencial para reemplazar los antitrombóticos existentes en el mercado, por su perfil de seguridad, bajo potencial de interacciones con otros medicamentos y alimentos y por no necesitar monitorización.

Rosencher N, Bellamy L, Arnaout L. Should new oral anticoagulants replace low molecular weight heparin for thromboprophylaxis in orthopaedic surgery?. Arch Cardiovasc Dis. 2009; 102:327-33

Concluye que rivaroxabán es superior a enoxaparina incluso al régimen posológico empleado en EEUU (30mg/12h) sin diferencia significativas en seguridad.

Existen otras revisiones recientes que evalúan el papel de rivaroxabán en la profilaxis de TVP tras cirugía de reemplazo de rodilla y cadera y las conclusiones de todas ellas van en la línea de las mencionadas.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de práctica clínica

The American College of Chest Physicians (ACCP) (Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. *Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest. 2008;133(6 suppl):381S-453S).

Recomienda que:

- Se debe realizar profilaxis en pacientes sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla con heparina de bajo peso molecular, con Fondaparinux, o con antagonistas de la vitamina K (manteniendo un INR objetivo de 2,5, entre 2,0 y 3,0) (Grado de recomendación 1A).
- Los pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla (PTR) reciban tromboprofilaxis al menos durante al menos 10 días
- Los pacientes sometidos a reemplazo total de cadera (PTC) extiendan su tromboprofilaxis hasta un máximo de 35 días tras la intervención. (Ambas recomendaciones tienen el grado 1A).

En cuanto a los fármacos inhibidores directos del factor Xa únicamente se discuten sus ventajas teóricas, en cuanto a seguridad, su posible ventaja frente los inhibidores indirectos, como las heparinas de bajo peso molecular o Fondaparinux, en cuanto a la capacidad de inhibir el tanto el factor Xa libre como el unido a plaquetas.

-Evaluaciones previas por organismos.

NICE: "on balance, rivaroxabán, enoxaparina and dabigatran had very similar costs and benefits in the prevention of VTE. Therefore, the Committee agreed that the use of rivaroxabán for the prevention of VTE is an appropriate use of NHS resources and that rivaroxabán should be recommended as an option for the prevention of venous thromboembolism in adults having elective total hip replacement surgery or elective total knee replacement surgery".

FDA Advisory Committee Briefing Document Rivaroxaban: En un análisis integrado de todos los ensayos fase III, la incidencia de trombosis venosas sintomáticas fue de 0,6% para rivaroxabán y 1.3% para enoxaparina. El riesgo de hemorragias graves es mayor con rivaroxabán, con un 0,39% frente a un 0,21% para enoxaparina. La FDA, en su informe 19-03-09, indica que " existe evidencia consistente de mayor riesgo hemorrágico con rivaroxabán que con enoxaparina", y que "no hay evidencia de superioridad de rivaroxabán sobre enoxaparina en TEV sintomático o muerte".

Scottish Medicines Consortium: "rivaroxabán was superior to low molecular weight heparin in reducing the incidence of VTE and all cause mortality with patients while having a similar incidence of major bleeding events".

Cardiology in Review: "the limitations of the RECORD trials should be considered when trying to apply results to general clinical practice. Particularly, there was no explanation for the absence of a dose-dependent relationship in the prevention of VTE and major bleeding"

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

La población válida para el análisis de seguridad (recibieron al menos una dosis de fármaco) entre los tres estudios pivotaes RECORD1, RECORD2 y RECORD3 incluye un total de 4657 y 4692 para rivaroxabán y enoxaparina, respectivamente.

La seguridad de rivaroxabán es evaluada en los 3 ensayos clínicos de fase III llevados a cabo en Europa que incluyeron 4571 pacientes tratados con rivaroxabán tras ser sometidos a cirugía ortopédica mayor: reemplazo total de cadera o reemplazo total de rodilla, durante un periodo de hasta 39 días.

En total, aproximadamente un 14% de los pacientes tratados presentó reacciones adversas. Se produjeron sangrados o anemia en aproximadamente el 3,3% y 1% de los pacientes, respectivamente. Otras reacciones adversas deben ser interpretadas dentro del contexto de la cirugía.

Debido al mecanismo de acción farmacológica, el uso de rivaroxabán puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede producir anemia posthemorrágica.

El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante con otros medicamentos que afecten a la hemostasia.

Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, astenia, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada. Por lo tanto, al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado, deberá considerarse la posibilidad de hemorragia.

A continuación se presentan las reacciones adversas de los 3 ensayos clínicos de Fase III llevados a cabo en Europa, según la clasificación de órganos y sistemas (en MedDRA) y según las frecuencias.

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)	No conocidas (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles)
Exploraciones complementarias			
Aumento de la GGT y de las transaminasas	Aumento de la lipasa, aumento de la amilasa, hiperbilirrubinemia, aumento de la LDH, aumento de la fosfatasa alcalina.	Aumento de la bilirrubina conjugada (con o sin aumento de la ALT)	
Trastornos cardiacos			
	Taquicardia		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Trombocitopenia		
Trastornos del sistema nervioso			
	Síncope (incl. pérdida de la conciencia), mareo, cefalea.		
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	Estreñimiento, diarrea, dolor abdominal y gastrointestinal, dispepsia (incl. molestias epigástricas), sequedad de boca y vómitos.		
Trastornos renales y urinarios			
	Insuficiencia renal (incl. aumento de creatinina y urea en sangre)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
	Prurito, exantema, urticaria, contusión.		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
	Dolor en las extremidades		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
	Secreción de la herida		
Trastornos vasculares			
Hemorragia tras la IQ (incluida anemia postIQ y hemorragia de la herida)	Hemorragia (incl. hematoma y casos raros de hemorragia muscular), hemorragia del tracto digestivo (incl. hemorragia gingival, hemorragia rectal, hematemesis), hematuria (incl. presencia de sangre en la orina), hemorragia del aparato genital, hipotensión (incl. disminución de la presión arterial, hipotensión durante la intervención), epistaxis.		Sangrado en un órgano crítico, hemorragia adrenal, hemorragia conjuntival, hemoptisis.
Trastornos del sistema inmunológico			
		Dermatitis alérgica	Hipersensibilidad
Trastornos hepatobiliares			
		Alteración de la función hepática	Ictericia

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos

Tabla 5. Clasificación de los eventos adversos serios en la población de seguridad de los ensayos pivotaes RECORD1, RECORD2, RECORD3. Referencia: Informe EPAR de la EMEA.				
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Rivaroxabán N=4657 N (%)	Enoxaparina N=4692 (%)	RAR (IC 95%)	NNH o NND (IC 95%)+
-Cualquier órgano	327 (7,0)	422 (9,0)	2,0 (0,9 ; 3,1)	51 (33 a 112)*
-Reacciones adversas cardiacas	28 (0,6)	35 (0,8)	0,1 (-0,2 ; 0,5)	-
-Reacciones adversas gastrointestinales	25 (0,5)	23 (0,5)	0,0 (-0,3 ; 0,2)	-
-Reacciones adversas generales	14 (0,3)	25 (0,5)	0,2 (0,0 – 0,5)	-
-Infecciones e infestaciones	53 (1,1)	51 (1,1)	-0,1 (-0,5 ; 0,4)	-
-lesiones, complicaciones procedimentales	85 (1,8)	99 (2,1)	0,3 (-0,3 ; 0,8)	-
-reacciones adversas vasculares	47 (1,0)	112 (2,4)		73 (53 a 112)*

+ Se presenta el NNH sólo si la diferencia es estadísticamente significativa. IC 95% excluyen al cero.
* Favorable a rivaroxabán

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

En los ensayos clínicos pivotaes la variable de seguridad primaria fue la presencia de algún evento hemorrágico grave en el periodo comprendido entre la primera dosis del fármaco en estudio y los dos días siguientes a la toma de una dosis. Se definió hemorragia grave como aquella que afectó a un órgano vital, aquella que requirió intervención quirúrgica, aquella fuera del sitio quirúrgico asociada con una caída de al menos 2g/dL en la hemoglobina o aquella que requirió transfusión de dos o más unidades transfundidas, o fue fatal.

Resultados en la variable de seguridad principal en los ensayos clínicos pivotaes.				
Incidencia de hemorragia grave (ver definición anterior)	Rivaroxabán N [% (IC 95%)]	Enoxaparina N [% (IC 95%)]	RAR (IC 95%)	P
Estudio RECORD1	6 [0,3% (0,1 – 0,5)]	2 [0,1% (0,0 – 0,2)]	-0,2 (-0,4 ; 0,1)	N.S.
Estudio RECORD2	1 [<0,1% (<0,1 – 0,5)]	1 [<0,1% (<0,1 – 0,5)]	0	N.S.
Estudio RECORD3	7 [0,6% (0,2 – 1,2)]	6 [0,5% (0,2 – 1,1)]	-0,1 (0,7 ; 0,5)	N.S.
Estudio RECORD4	10 (0,7%, 0,3–1,2)	4 (0,3%, 0,1–0,7)	-0,4 (-0,9;0,1)	N.S.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

El comité asesor de la FDA ha emitido una opinión positiva sobre el balance beneficio/riesgo de rivaroxabán; de momento no se ha aprobado y se ha solicitado información adicional de seguridad.

El panel de expertos de la FDA que ha evaluado rivaroxabán ha votado favorablemente 15 contra 2 su aprobación. A pesar de que la incidencia de efectos adversos a nivel hepático es baja y en la mayoría de casos se manifiesta de forma asintomática, el panel de expertos muestra su preocupación por el potencial hepatotóxico de rivaroxabán [20].

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

-PRECAUCIONES ESPECIALES:

-Riesgo de hemorragia

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos de complicaciones hemorrágicas después del inicio del tratamiento. Esto puede hacerse mediante exámenes físicos periódicos de los pacientes, una

observación estrecha del drenaje de las heridas y determinaciones periódicas de hemoglobina. Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado

-Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán podrían estar aumentadas significativamente, lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina <15 ml/min. Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. También debe utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) que reciban concomitantemente otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

-Insuficiencia hepática:

En pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clasificada como Child Pugh B), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden estar significativamente aumentadas, lo que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia. Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo de hemorragia clínicamente significativa. Puede utilizarse con precaución en pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) si no está asociada a coagulopatía.

-Niños y adolescentes:

Rivaroxabán no está recomendado para uso en niños o adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

-Embarazo:

No existen datos suficientes sobre la utilización de rivaroxabán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Debido a la posible toxicidad reproductiva, riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la placenta, rivaroxabán está contraindicado durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con rivaroxabán.

-Lactancia:

No se dispone de datos sobre el uso de rivaroxabán en mujeres en periodo de lactancia. Los datos en animales indican que rivaroxabán se excreta en la leche. Por lo tanto, rivaroxabán está contraindicado durante la lactancia. Debe tomarse la decisión sobre si discontinuar la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento.

- Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hemorragia activa, clínicamente significativa.

Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia
Embarazo y lactancia

-Interacciones:

-Antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos:

No se observó ninguna prolongación del tiempo de sangrado clínicamente relevante después de la administración concomitante de rivaroxabán y 500mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

Clopidogrel (dosis de carga de 300mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética; sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, porque estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia.

-Anticoagulantes:

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40mg) con rivaroxabán (dosis única de 10mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitantemente con cualquier otro anticoagulante.

-Inhibidores del CYP3A4 y de la glicoproteína P:

Pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante, que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia.

La administración concomitante de rivaroxabán con ketoconazol (400mg una vez al día) o ritonavir (600mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces/2,5 veces del AUC media de rivaroxabán, y un aumento de 1,7 veces/1,6 veces de la Cmax media de rivaroxabán, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de rivaroxabán en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con **antimicóticos azólicos** como el ketoconazol, itroconazol, voriconazol y posaconazol o con **inhibidores de la proteasa del VIH**. Cabe esperar que el fluconazol tenga un menor efecto sobre la exposición a rivaroxabán por lo que puede administrarse concomitantemente con precaución.

Es previsible que las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxabán, el CYP3A4 o la P-gp, aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en un menor grado.

-Inductores CYP3A4:

La administración concomitante de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o Hipérico) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán.

Los inductores potentes del CYP3A4 deben administrarse con precaución.

-Otros tratamientos concomitantes:

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp) o atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp). Rivaroxabán no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

No se observó ninguna interacción clínicamente relevante con la toma de alimentos

-Parámetros de laboratorio:

Los parámetros de la coagulación (p. ej., (TP, TTPa) se afectan de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxabán.

-Otros factores de riesgo hemorrágico

Rivaroxabán, al igual que otros agentes antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en pacientes con aumento del riesgo de hemorragia, por ejemplo:

- Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos
- Hipertensión arterial grave y no controlada

- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa o reciente
- Retinopatía vascular
- Hemorragia intracraneal o intracerebral reciente
- Anomalías vasculares intramedulares o intracerebrales
- Cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente.
- Un catéter epidural no deberá retirarse antes de 18 horas después de la última administración de rivaroxabán. La siguiente dosis de rivaroxabán debe administrarse en un plazo no inferior a seis horas después de la retirada del catéter. Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxabán deberá retrasarse 24 horas.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Puntos relevantes en los que pueden producirse errores de medicación y recomendaciones para prevenirlos.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento				
	Rivaroxabán 10mg 10 comprimidos (Xarelto®)	Dabigatran 110mg 10 capsulas (Pradaxa®)	Enoxaparina 40mg 10 jeringas (Clexane®)	Fondaparinux 2.5mg 10 jeringas (Arixtra®)
Precio unitario (PVP+IVA) (€) *	63.54	27.63	44,29	138.06
Posología	1/24h	1ª dosis 1/24h Sucesivas 2/24h	1/24h	1/24h
Coste día (€)	6,35	5.53	4,43	13.81
Coste tratamiento completo (€)				
Cadera (35 días)	222,25	193,41	155,05	483,35
Rodilla (14 días)	88,90	77.36	62,02	193,34
Costes asociados a **	No procede	No procede	Costes de enfermería por inyección	Costes de enfermería por inyección
Coste global (€)***				
PT Cadera (35 días)	222,25	193,41	155,05	483,35
PT Rodilla (14 días)	88,90	77.36	62,02	193,34
Coste incremental (diferencial) (€) **** respecto a enoxaparina				
PT Cadera (35 días)	67,20	38,36	0,0	328,30
PT Rodilla (14 días)	26,88	15,34	0,0	131,32

* Se ha considerado el PVP + 4% IVA por tratarse de un fármaco con posible impacto en AP
 **Costes asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo otros medicamentos adicionales requeridos, o costes asociados no farmacológicos. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes. Se pueden añadir más líneas en caso necesario
 ***Suma del coste del tratamiento completo + costes asociados.
 ****Diferencia de coste global respecto a enoxaparina 40mg

Coste incremental respecto a la terapia de referencia: Rivaroxabán supone un coste adicional por paciente tratado en prótesis de cadera de 67,20 € y de 26,88 € en prótesis de rodilla.

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%) *	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
RECORD 1 (Eriksson, et al. 2008) Reemplazo de cadera	Variable principal	Cualquier TVP	Enoxaparina 40mg/24h	39 (28 a 67)	67,20 €	2.620,80 € (1881-4.502)
	Variable secundaria	TVP mayor		58 (42 a 101)		3.897,6 € (2.822-6.787)
	Variable secundaria	TVP sintomática tratamiento activo		Ns		--
RECORD 3 (Lassen MR. et al. 2008) Reemplazo de rodilla	Variable principal	Cualquier TVP	Enoxaparina 40mg/24h	11 (8 a 17)	26,88 €	295,68 € (215-457)
	Variable secundaria	TVP mayor		63 (36 a 251)		1693,44 € (967-6.747)
	Variable secundaria	TVP sintomática tratamiento activo		77 (45 a 2,5)		2.069 € (67-1209)
RECORD 2 (Kakkar Ajay K, et al.2008)	Variable principal	Cualquier TVP	Enoxaparina 40mg/24h 14 días vs 35 días rivaroxabán	14 (11 a 20)	160,23 €	2.243 (1.762-3.204)
	Variable secundaria	TVP mayor		23 (17 a 34)		3685,29 (2.723-5.448)
	Variable secundaria	TVP sintomática tratamiento activo		100 (56 a 333)		16.023 (8.972-53.356)

Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 4.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1

No se ha evaluado el CEI en el RECORD 4 por utilizar un régimen posológico y dosis de enoxaparina diferente al autorizado en España para la profilaxis de TVP en cirugía traumatológica.

Según los datos de eficacia del ensayo RECORD 1 en reemplazo de cadera y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que evitemos **cualquier TVP** el coste adicional estimado es de **2.620,80 €**, aunque también es compatible con un CEI de 1.881 € en el mejor de los casos y 4.502 € en el peor de los escenarios.

Según los datos de eficacia del ensayo RECORD 2 en reemplazo total de cadera y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que evitemos **cualquier TVP** el coste adicional estimado es de **2.243 €**, aunque también es compatible con un CEI de 1.762 € en el mejor de los casos y 3.204 € en el peor de los escenarios

Según los datos de eficacia del ensayo RECORD 3 en reemplazo total de rodilla y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que evitemos **cualquier TVP** el coste adicional estimado es de **295,68 €**, aunque también es compatible con un CEI de 215 € en el mejor de los casos y 457 € en el peor de los escenarios.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

Cost Effectiveness of Rivaroxaban (Xarelto®) for the Primary Prevention of Venous Thromboembolic Events in Adult Patients who have Undergone Total Hip Replacement or Total Knee Replacement. National Centre For Pharmacoeconomics. Irish Health Services. September 2008.

“The results of this economic evaluation indicated that rivaroxabán therapy for the prevention of venous thromboembolic events in adult patients undergoing total hip replacement or total knee replacement was dominant when compared to enoxaparín. We believe that rivaroxabán can be considered cost effective for this particular indication in the Irish healthcare setting”.

Ndegwa S, Moulton K, Argáez C. Dabigatran or Rivaroxaban Versus Other Anticoagulants for Thromboprophylaxis After Major Orthopedic Surgery: Systematic Review of Comparative Clinical-Effectiveness and Safety. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

- *“Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) recommended that rivaroxabán be listed in publicly funded drug plans for the prophylaxis of VTE after TKR or THR for up to two weeks as an alternative to LWMH...”*
- *“...CEDAC also recommended that reimbursement for the extended prophylaxis of VTE with other agents after two weeks of rivaroxabán use should not be provided because the cost-effectiveness of VTE prophylaxis beyond two weeks has not been established...”*

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. April 2009.[Consultado: octubre 2009]. Disponible en: www.nice.org.uk/TA170

Un análisis económico de tipo coste utilidad, no publicado, fue remitido por el fabricante a NICE con los siguientes resultados:

- En reemplazo de cadera, comparando 35 días de rivaroxabán con 35 días de enoxaparina: se estimó que rivaroxabán ahorra 35 libras por paciente y un rendimiento de 0,0041 QALYs
- En reemplazo de cadera cuando se comparó con 14 días de enoxaparina se estimó que rivaroxabán ahorra 25 libras por paciente y un rendimiento de 0,0194 QALYs.
- En reemplazo de rodilla, considerando una duración de 14 días para ambos tratamientos se estimó un ahorro de 91 libras y una ganancia de 0,0146 QALYs..

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

No disponible.

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

Sería interesante conocer el número de pacientes atendidos con estas patologías a nivel andaluz y la estancia media en Andalucía desde la cirugía hasta el alta (en Australia son 7 días para rodilla y 9 para cadera), de esta forma se puede estimar el impacto en AP pues sería necesario prescribir al alta un envase de 10 comprimidos en caso de rodilla y un envase de 30 comprimidos en el caso de prótesis de cadera.

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Sería interesante conocer el número de pacientes atendidos con estas patologías a nivel andaluz.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-Resumen de los aspectos más significativos: Eficacia. Seguridad. Coste

Rivaroxabán es el primer inhibidor selectivo directo del factor Xa comercializado de administración oral que bloquea la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación.

Rivaroxabán solo ha sido evaluado en profilaxis de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en cirugía traumatológica de reemplazo total de rodilla y cadera.

La duración del tratamiento con rivaroxabán es de 14 días en prótesis de rodilla y 35 en prótesis de cadera.

No se requiere ajuste y/o titulación de dosis ni monitorización del tiempo de protrombina.

Existen pequeñas diferencias de seguridad y eficacia entre rivaroxabán y enoxaparina demostradas en 4 ensayos clínicos en fase III.

Rivaroxabán está contraindicado en insuficiencia renal ($\text{CrCl} < 15\text{mL/min}$), insuficiencia hepática moderada y grave con elevación de INR, con antifúngicos azólicos o inhibidores de la proteasa empleados en el tratamiento del VIH. En estas situaciones se aumenta el AUC de rivaroxabán con el consiguiente riesgo de hemorragia.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Rivaroxabán se aprueba exclusivamente para la indicación de reemplazo total de cadera y rodilla como equivalente a fondaparinux, dabigatran y HBPM. Que es la indicación para la que existe evidencia científica en la actualidad.

Son necesarias restricciones de tratamiento a pacientes mayores de 75 años, insuficiencia renal y/o hepática, alto riesgo de sangrado y pesos extremos. Tratamiento concomitante con otros anticoagulantes, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa y fármacos con potencial de inhibición del Citocromo P-450 y gp-P. Bien por la escasa evidencia en esa población o bien por el riesgo aumentado de hemorragia.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Rivaroxabán se autoriza para prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:

En menores de 75 años.

No obesos ni delgadez extrema

No $\text{CrCl} < 15\text{mL/min}$

No IH moderada o grave con elevación de INR.

Evitar tratamiento con antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa y otros inhibidores del citocromo y gp-P.

Servicios aprobados: Traumatología y cirugía ortopédica.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

Puede considerarse mantener el tratamiento o cambiarlo a rivaroxabán o HBPM, cuando el paciente ingrese en el hospital, con el fin de ajustarlo al disponible en la Guía Farmacoterapéutica.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos BOTplus.
2. Ficha técnica de Rivaroxabán. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/xarelto/H-944-PI-es.pdf> Acceso: octubre 2009.
3. Xarelto®. European Public Assessment Report. European Medicines Agency (EMA). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xarelto/xarelto.htm>. Acceso: octubre de 2009
4. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.
5. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-9.
6. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-86.
7. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673-80.
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
9. Recommendation on the need for revision of the guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of intraand postoperative venous thromboembolic risk [guideline]. London: European Medicines Agency; 2006. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/3_4066005en.pdf. Acceso: octubre 2009.
10. Turpie AGG, Fisher WD, Bauer KA, et al. BAY 59-7939: an oral, direct Factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study. *J Thromb Haemost* 2005;3:2479-86.
11. Eriksson BI, Dahl OE, Haas S, et al. Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *J Thromb Haemost* 2006;4:121-8.
12. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. A once-daily, oral, direct factor Xa inhibitor, rivaroxabán (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. *Circulation* 2006;114:2374-81.
13. Ndegwa S, Moulton K, Argáez C. Dabigatran or Rivaroxabán Versus Other Anticoagulants for Thromboprophylaxis After Major Orthopedic Surgery: Systematic Review of Comparative Clinical-Effectiveness and Safety. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
14. Merli G, Spyropoulos AC, Caprini JA. Use of emerging oral anticoagulants in clinical practice: translating results from clinical trials in orthopedic and general surgical patients populations. *Ann Surg* 2009; 250:219-28.
15. Piccini JP, Patel MR, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:925-37.

16. Chen T, Lam S. Rivaroxabán an oral direct factor Xa inhibitor for the prevention of thromboembolism. Card Rev. 2009; 17:192-7.
17. Rosencher N, Bellamy L, Arnaout L. Should new oral anticoagulants replace low molecular weight heparin for thromboprophylaxis in orthopaedic surgery?. Arch Cardiovasc Dis. 2009; 102:327-33
18. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 suppl):381S-453S
19. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Rivaroxabán for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. April 2009. Disponible en: www.nice.org.uk/TA170. Acceso: octubre 2009.
20. Johnson & Johnson. FDA issues complete response letter for rivaroxabán [press release]. May 28, 2009.
21. Hernández LJ, Ortega A. Rivaroxabán (Xarelto®). Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Información Básica. GÉNESIS,14/06/2009. Disponible en: <http://genesis.sefh.es> [consultado 21.12.2009]
22. Cost Effectiveness of Rivaroxabán (Xarelto®) for the Primary Prevention of Venous Thromboembolic Events in Adult Patients who have Undergone Total Hip Replacement or Total Knee Replacement. National Centre For Pharmacoeconomics. Irish Health Services. September 2008.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: 10.12.2009

Decisión adoptada por el Comité:

C-2. El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación coste-efectividad. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la gestión. Por tanto, SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EQUIVALENTE a las opciones existentes (dabigatrán y heparinas de bajo peso molecular), por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones

La duración del tratamiento será de 14 días en cirugía de rodilla, y de 28-35 días en cadera.

ANEXO
APARTADO 1 del informe modelo base

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma: Antonio Salmerón, Carlos García Collado, José Cabezas

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales

-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.

-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas

-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.

-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos

-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

Propuestas o alegaciones al borrador público						
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta				
CARLES RÀFOLS PRIU MEDICAL MANAGER ANTITROMBÒTICOS BAYER SCHERING PHARMA	<p>Pensamos que el redactado de los puntos 4.2 y 6.3 sobre la situación de aprobación del fármaco por la FDA puede dar lugar a una interpretación errónea, ya que podría entenderse que la aprobación de rivaroxabán ha sido rechazada por la FDA, cuando aún se encuentra en fase de evaluación.</p> <p>Al respecto, quisiéramos que se puntualizara que se encuentra pendiente de autorización. La FDA ha solicitado información adicional sobre estudios completados y en marcha. También ha solicitado datos de farmacovigilancia de países donde el fármaco está aprobado. Esta información adicional va a servir para tomar la decisión final, que confiamos que será la aprobación del fármaco con una ficha técnica con algunas variaciones respecto a la de la EMEA. Toda esta información se va a proporcionar antes de final de este año.</p> <p>La FDA no ha solicitado ningún nuevo ensayo clínico o preclínico como requisito para la aprobación.</p> <p>Toda esta información está contenida en la nota de prensa de Bayer Schering Pharma AG, Alemania, de fecha 14 de julio de 2009, que adjuntamos (Doc 1).</p> <p>El Comité Asesor de la FDA votó de manera mayoritaria que rivaroxabán tiene un perfil beneficio-riesgo favorable en la indicación solicitada. Aunque está información ya la conocen, para mayor información adjuntamos copia del informe de la reunión de Comité Asesor que tuvo lugar el día 19 de marzo de 2009 (Doc 2).</p> <p>1.- Nota de prensa Bayer Schering Plough de fecha 14 de julio de 2009. 2.- Informe reunión Comité Asesor FDA, 19 de marzo de 2009.</p>	<p>Se modifica, refiriendo la información de la forma más aséptica posible:</p> <p>Informe favorable del comité asesor; de momento no se ha aprobado y se ha solicitado información adicional de seguridad.</p>				
CARLES RÀFOLS PRIU MEDICAL MANAGER ANTITROMBÒTICOS BAYER SCHERING PHARMA	<p>El cuadro del apartado 4.5 no contiene la información exacta por lo que respecta al uso de rivaroxabán en insuficiencia renal (IR) e insuficiencia hepática (IH). En el caso de la IR la información es incorrecta y no se corresponde con la del apartado 4.3. La información sobre la IH consideramos que no es completa.</p> <p>Sugerimos que los cuadros sobre uso en IR y uso en IH tengan el siguiente redactado:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Uso en IR</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Grave Precaución Muy Grave No recomendado</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Uso en IH</td> <td style="padding: 5px;">Contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente significativa</td> </tr> </table> <p>Adjuntamos ficha técnica de Xarelto para que puedan verificar la información que solicitamos sea modificada (Doc3).</p> <p>3- Ficha técnica autorizada de Xarelto</p>	Uso en IR	Grave Precaución Muy Grave No recomendado	Uso en IH	Contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente significativa	De acuerdo: se modifica.
Uso en IR	Grave Precaución Muy Grave No recomendado					
Uso en IH	Contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente significativa					
CARLES RÀFOLS PRIU MEDICAL MANAGER ANTITROMBÒTICOS BAYER SCHERING PHARMA	<p>En el apartado 5.2b, en el párrafo donde se habla de la relevancia clínica de los resultados se dice textualmente:</p> <p>...rivaroxaban se mostró superior de manera estadísticamente significativa a enoxaparina a expensas de una reducción significativa de la incidencia de TVP sintomática y asintomática, pero no redujo la mortalidad ni la incidencia de embolismo pulmonar.</p>	<p>El análisis acumulado mezcla estudios con diseños distintos, incluso en distintas indicaciones (cadera y rodilla), y con diferentes duraciones de la profilaxis. Es más, el RECORD 2 usa una duración de tratamiento mucho menor para enoxaparina que para rivaroxabán. Por tanto, consideramos que la validez interna y externa de este análisis acumulado no es adecuada para extraer</p>				

	<p>Se ha publicado recientemente un artículo sobre un pooled analysis de los estudios RECORD 1, 2 y 3. Este estudio fue llevado a cabo precisamente para aumentar el poder estadístico. La variable principal de eficacia fue el tromboembolismo venoso sintomático más la mortalidad por cualquier causa.</p> <p>Al final del periodo del estudio se observó una incidencia de embolia pulmonar no fatal más muerte por cualquier causa del 0,3% en el grupo rivaroxabán y del 0,7% en el grupo enoxaparina (diferencia estadísticamente significativa). Solicitamos que se incluya esta nueva información, que demuestra que rivaroxabán si reduce la mortalidad y la incidencia de embolismo pulmonar.</p> <p>También sugerimos que se incluya más información relevante sobre los resultados de este estudio. Nos referimos a que durante el periodo de tratamiento se observó una disminución significativa del tromboembolismo más mortalidad en el grupo rivaroxabán (la incidencia fue del 0,5% vs. el 1,3% del grupo enoxaparina). Por lo que respecta a las hemorragias graves, la incidencia observada al final del periodo de tratamiento fue del 0,3% en el grupo rivaroxabán y del 0,2% en el grupo enoxaparina.</p> <p>Adjuntamos copia del artículo de Eriksson et al (Doc4).</p> <p>4.- Eriksson B.I. et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after hip and knee replacement. J Boim Joint Surg 2009; 91-B: 636-44</p>	<p>conclusiones fiables sobre eficacia.</p>
--	--	---