



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	RIVAROXABAN
Nombre comercial y presentaciones:	XARELTO (Química Fca Bayer S.L.) Comp 10 mg recubiertos con película, 10 comp (PVL: 40,70 € + IVA 4% = 42,33 €)
Condiciones de dispensación:	R (con receta médica); (●): aportación reducida
Procedimiento de autorización:	Centralizado EMEA
Fecha de autorización:	Octubre 2008
Código ATC / DDD ¹ :	B01AX: Otros agentes antitrombóticos / 10 mg
Excipientes de declaración obligatoria:	lactosa

INTRODUCCIÓN

La necesidad de prevenir la aparición de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de rodilla o cadera está claramente establecida. Actualmente, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son los fármacos anticoagulantes más utilizados en la prevención de TEV tras cirugía ortopédica mayor. Otros fármacos utilizados en esta patología son el fondaparinux y los antagonistas de la vitamina K, siendo acenocumarol el más utilizado en nuestro entorno. Pero no todo son ventajas con estos fármacos: las heparinas y el fondaparinux requieren vía de administración parenteral, mientras que el acenocumarol precisa monitorización frecuente del INR y ajustes de dosis debido, principalmente, a sus múltiples interacciones con alimentos y/o con otros medicamentos. Estas limitaciones hacen que se estén buscando nuevos fármacos anticoagulantes, que no pierdan eficacia respecto a los actuales, se administren por vía oral y no tengan las limitaciones de los antagonistas de la vitamina K; entre ellos se encuentran dos fármacos recientemente comercializados: rivaroxabán y dabigatrán.

INDICACIONES APROBADAS¹

Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.
No está indicado en fractura de cadera ni rodilla.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Rivaroxabán (RIV) es un inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. RIV no inhibe directamente la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos significativos sobre las plaquetas.

FARMACOCINÉTICA¹

Absorción

La biodisponibilidad oral de RIV es elevada (80% - 100%) para la dosis de 10 mg y no se afecta con la ingesta por lo que puede tomarse con o sin alimentos.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas (principalmente albúmina) es alta, del 92% al 95% aproximadamente, lo que hace que el RIV no sea dializable, factor a tener en cuenta en caso de sobredosis.

Metabolismo y eliminación

-Dos tercios de la dosis administrada se metabolizan por los CYP3A4, CYP3A5 y CYP2J2 además de por hidrólisis; de lo metabolizado la mitad se elimina por la vía renal y la otra mitad se elimina por la vía biliar.

-El tercio restante de la dosis administrada sufre excreción renal directa como principio activo no modificado a través de la orina, principalmente mediante secreción renal activa presumiblemente por la glucoproteína P (P-gp) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama).

La semivida de eliminación oscila entre 7 y 11 horas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

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

- 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.

Insuficiencia renal

No se recomienda su uso en los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

Debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) ya que aumentan significativamente las concentraciones plasmáticas.

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

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

No es necesario ajuste de dosis en función del sexo, peso corporal, ni en pacientes ancianos.

No se ha estudiado en menores de 18 años por lo que no se recomienda su empleo.

EFICACIA CLÍNICA²⁻⁷

La evidencia de la eficacia de RIV se basa en los **estudios RECORD²⁻⁴** (Regulation of Coagulation in Orthopedic Surgery to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism). El programa incluye cuatro ensayos clínicos (EC) en fase III que suponen unos 12.500 pacientes. El EC RECORD 4 no se incluye en este apartado ni en las tablas ya que en él se compara RIV con una posología de enoxaparina (ENO) (30 mg/12 h sc) no autorizada por la EMEA.

La EMEA⁵ ha basado la aprobación de comercialización de RIV principalmente en tres EC (RECORD 1, 2 y 3) aleatorizados, doble ciego, doble enmascaramiento, multicéntricos y comparativos frente a ENO. En los ensayos RECORD 1 y 2 se evaluó la eficacia clínica de RIV en la prevención de episodios tromboembólicos en pacientes sometidos a cirugía total de reemplazo de cadera, programada en ambos casos. En el RECORD 3 se evaluó la eficacia en la cirugía de reemplazo de rodilla, también programada. En todos los ensayos se comparó una dosis de 10 mg de RIV una vez al día iniciada en las 6-8 h posteriores a la cirugía frente a 40 mg de enoxaparina una vez al día pero iniciada 12 h antes de la cirugía. Los 3 EC son similares en cuanto a diseño y tienen como características comunes:

La **variable principal de eficacia** fue una variable compuesta ("tromboembolismos venosos totales": "total TEV") que incluye todas las trombosis venosas profundas (TVP), los embolismos pulmonares (EP) no fatales y la mortalidad por cualquier causa. Esta variable no es la variable

principal actualmente recomendada por el "Committee for Medicinal Products for Human Use" (CHMP) (TVP proximales y EP sintomáticos no fatales y mortalidad por cualquier causa), si bien la modificación de la guía de dicho comité se realizó durante el tiempo del estudio. La principal variable secundaria fue la incidencia de "tromboembolismo venoso mayor" (TEV mayor). Era una variable compuesta por TVP proximal, EP no fatal y mortalidad por TEV. La evaluación de la TVP se llevó a cabo mediante una venografía bilateral al día siguiente de tomar la última dosis del fármaco a estudio o antes si el paciente presentaba síntomas. El periodo de seguimiento fue de 30-35 días tras recibir la última dosis.

Aunque es un tema controvertido, el NICE opina que si bien la variable es subrogada, es evaluada objetivamente y que los clínicos especialistas indican que hay una relación directa entre los resultados obtenidos venográficamente y las TVP sintomáticas. Precisamente en este tipo de estudios **lo relevante sería la reducción de la mortalidad, las EP y los TEV sintomáticos**.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años y los **criterios de exclusión** fueron: sangrado activo o alto riesgo de sangrado que contraindique el tratamiento con ENO, enfermedad hepática significativa (hepatitis aguda, cirrosis etc), condiciones que contraindiquen el uso de ENO o requieran un ajuste de dosis (Clcr<30 ml/min), embarazo o lactancia, imposibilidad de llevar a cabo una venografía bilateral, uso concomitante de inhibidores de proteasas (IP) para el tratamiento del VIH, si se prevé emplear compresión neumática intermitente o si el paciente precisa terapia anticoagulante que no pueda ser suspendida a juicio del investigador.

En los tres estudios la proporción de pacientes con venografías no evaluables (entre el 26 y 30%) superó la cifra esperada del 25%. Por ello, en el RECORD 1 y 3 se incrementó el reclutamiento y además se realizó un análisis de sensibilidad para confirmar que la pérdida de los datos no afectaba al poder del estudio ni suponía un sesgo en los resultados. En RECORD 2 no se aumentó el reclutamiento pero sí se realizó el análisis de sensibilidad. Tras evaluar los motivos por los que las venografías se consideraron no evaluables, la EMEA consideró que fueron los esperados para este tipo de ensayos y que no hubo un desequilibrio entre los brazos de tratamiento.

En cuanto a la población incluida en el estudio algunos grupos de pacientes de riesgo están poco representados. En los EC RECORD 1, 2 y 3 los pacientes mayores de 75 años suponen el 13%, 13,2% y 21% del total de pacientes; tan sólo un 0,5% tratados con RIV tenían un CLcr calculado menor que 30 ml/min y un 6% con un CLcr entre 30 y 50 ml/min. Los obesos estaban bien representados, ya que un tercio de los pacientes tenían un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m² (5).

En dos de los estudios (RECORD 1 y 3) el **objetivo** fue demostrar inicialmente la no-inferioridad de RIV frente a ENO en la prevención de tromboembolismos, en la denominada población por protocolo (PP) que incluía los pacientes de la población por intención de tratar modificada (MITT) (pacientes en los que se llevó a cabo la cirugía programada, tomaron la medicación del estudio y se había realizado una venografía adecuada) y que no había sufrido violaciones importantes del protocolo. Si se demostraba la no-inferioridad se llevaba a cabo un análisis preestablecido de superioridad en la población MITT. En RECORD 2 el objetivo fue demostrar la superioridad de RIV frente a ENO en la población MITT.

Ensayos en cirugía programada de reemplazo de cadera

RECORD 1

En este ensayo se aleatorizaron 4.541 pacientes. Las poblaciones MITT y PP fueron respectivamente de 3.153 y 3.029 pacientes. La duración de la profilaxis con RIV o ENO fue de 35 días tal y como recomienda el CHMP, otras guías y metanálisis. La edad media de los pacientes incluidos fue de aproximadamente 63 años (rango 18-93 años). Un 2,1 y 2,5% de los pacientes presentaban historial previo de TEV en los grupos RIV y ENO respectivamente. El rango de peso de los pacientes se situó entre 37-159 kg con una media aproximada de 78 kg. Aproximadamente un 59,5% de los pacientes recibió únicamente anestesia regional.

El umbral asumido para la no-inferioridad fue del 3,5% en la variable principal ("total TEV") y de 1,5% en la principal variable secundaria (TEV mayores).

En la PP hubo un porcentaje de "total TEV" del 0,8% y 3,4% (RIV vs ENO) que confirmaba la no-inferioridad de RIV. En la MITT los "total TEV" ocurrieron en un 1,1% y 3,7% (RIV vs ENO) (RRA=

2,6% IC95% 1,5-3,7%) lo que demostraba la superioridad de RIV de acuerdo con los márgenes establecidos previamente. En dicha variable la diferencia fue principalmente debida a la reducción en TVP totales. Por otra parte, la diferencia en TVP entre los grupos se mantenía tanto en las distales como en las proximales.

El 0,2% de los pacientes con RIV tuvieron un "TEV mayor" frente al 2% con ENO (RRA= 1,7% IC95% 1-2,5%). La población empleada en este caso fue la MITT pero incluyendo a los pacientes a los que se podía realizar venografía proximal aunque no pudiera hacerse la distal.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los EP no fatales, ni en las muertes ni TEV sintomáticos durante el tratamiento y durante el seguimiento.

RECORD 2

En este ensayo se aleatorizaron 2.509 pacientes. La población MITT fue de 1.733 pacientes. La duración de la profilaxis con RIV fue de 31-39 días frente a sólo 10-14 días con ENO. La duración de la profilaxis con ENO no es la recomendada, aunque pueda ser similar a la empleada en ocasiones en la práctica clínica. Este hecho hace particularmente difícil evaluar si las diferencias en eficacia y seguridad entre los tratamientos se deben a los fármacos del estudio o si en parte están influidas por las diferencias en la duración, por ello la EMEA considera este estudio como ensayo de soporte a los dos principales (RECORD 1 y 3).

La edad media de los pacientes incluidos fue de aproximadamente 61,5 años (rango 18-93 años). Un 0,8% y 1,6% de los pacientes presentaban historial previo de TEV en los grupos RIV y ENO respectivamente. El rango de peso de los pacientes se situó entre 33-151 kg con una media aproximada de 75 kg. Aproximadamente un 64,2% de los pacientes recibió únicamente anestesia regional.

La variable principal de eficacia ocurrió en un porcentaje significativamente menor de pacientes en el grupo RIV comparado con ENO (2% vs 9,3%; RRA=7,3% IC95% 5,2-9,4%). Los TEV mayores también aparecen en menor porcentaje con RIV (0,6% vs 5,1%; RRA=4,5% IC95% 3-6%). Al igual que ocurría en el anterior ensayo, la diferencia en la variable principal se debe especialmente a la reducción en las TVP totales y la diferencia se mantiene tanto en las TVP distales como proximales. Sin embargo en este caso la incidencia de TEV sintomáticos durante el tratamiento es significativamente menor con RIV (0,2% vs 1,2%) si bien podría deberse en parte a la diferente duración de la profilaxis con ENO.

No existen diferencias estadísticamente significativas en TVP sintomáticas durante el seguimiento, en mortalidad durante el tratamiento y el seguimiento, ni en EP no-fatales.

Ensayo en cirugía programada de reemplazo de rodilla

RECORD 3

En este ensayo se aleatorizaron 2.531 pacientes. Las poblaciones MITT y PP fueron respectivamente 1.702 y 1.631 pacientes. La duración de la profilaxis con RIV o ENO fue de 10-14 días, lo cual coincide con las recomendaciones del CHMP y del American College of Chest Physicians. La edad media de los pacientes incluidos fue aproximadamente de 68 años (rango 28-91). El rango de peso de los pacientes se situó entre 41-157 kg con una media aproximada de 80 kg. Un 3,9% y 3,4% de los pacientes presentaban historial previo de TEV en los grupos RIV y ENO respectivamente. Aproximadamente un 63% de los pacientes recibió únicamente anestesia regional.

El margen asumido para la no-inferioridad fue del 4% en la variable principal de eficacia ("total TEV") y de 1,5% en la principal variable secundaria (TEV mayores). Posteriormente para el cálculo del tamaño de muestra para el test de superioridad se asumió una tasa de acontecimientos del 27% en el grupo ENO y una RRR del 25% en el grupo RIV.

El ensayo demostró inicialmente la no-inferioridad de RIV. Según los datos del informe de la EMEA en la población PP un 9,3% y 18,2% de los pacientes en los grupos RIV y ENO respectivamente presentaron un "total TEV". En la población MITT la variable principal de eficacia ocurrió en un 9,6% y 18,9% (RIV vs ENO) (RRA= 9,2% IC95% 5,9-12,4%) lo que demostraba la superioridad de RIV en la prevención de los TEV en los pacientes con cirugía de reemplazo de rodilla. Como en los ensayos anteriores, aunque la reducción con RIV se observaba en todos los componentes de la variable, la diferencia se debía principalmente a la reducción en las TVP totales. Se mantienen las

diferencias estadísticamente significativas en los grupos en cuanto a la aparición de las TVP distales, pero no en las proximales. Tal y como indica el NICE⁷, esta variable se correlaciona con el hecho de que las TVP sintomáticas también fueron significativamente menores con RIV (0,7% vs 2%; RRA= 1,3% IC95% 0,4-2,2%) durante el tratamiento, aunque no se vieron diferencias significativas durante el seguimiento.

Por lo que respecta a la principal variable secundaria, el 1% en el grupo de RIV y el 2,6% en el grupo ENO presentaron algún "TEV mayor". La población empleada en este caso fue la MITT con las características iguales al RECORD 2.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los EP no fatales y en las muertes si bien la diferencia en la mortalidad durante el seguimiento fue casi estadísticamente significativa (0% vs 0,3% p=0,05).

En resumen, RIV ha demostrado ser superior a ENO en la reducción de la incidencia de la variable principal (total TEV) en pacientes sometidos a cirugía programada total de reemplazo de cadera o de rodilla. Esta superioridad se basa principalmente en la reducción de la incidencia de TVP detectada venográficamente. Sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en los EP, la mortalidad ni en la reducción de los TEV sintomáticos durante el seguimiento. Sí se observó una disminución estadísticamente significativa en los TEV sintomáticos durante el periodo de tratamiento en la cirugía de reemplazo de rodilla pero no así en la de cadera.

No hay datos comparativos de RIV frente a fondaparinux o dabigatrán.

SEGURIDAD²⁻⁴

La seguridad se evaluó en los 3 ensayos fase III aquí comentados y detallados en la tabla del anexo. Se incluyeron 4571 pacientes tratados con RIV durante un periodo de hasta 39 días. La variable principal de seguridad estudiada fue el sangrado mayor definido como:

- sangrado mortal
- que ocurre en una localización crítica (p.ej. retroperitoneal, intracraneal, intraocular o intraespinal).
- que requiere reintervención.
- sangrado con disminución de hemoglobina de 2g/dl o que requiere transfusión de al menos 2 unidades de sangre.

La incidencia de sangrado mayor con RIV fue baja (<0,1 a 0,6%) y sin diferencia significativa con ENO (<0,1 a 0,5%). En la definición de sangrado mayor no se incluyó el sangrado del sitio quirúrgico a menos que desembocara en reintervención o muerte, lo que podría ser el motivo de esta baja incidencia.

La incidencia de sangrado de cualquier tipo durante el tratamiento fue también baja y similar en ambos grupos de pacientes: 4,9% a 6,6% con RIV vs 4,8% a 5,9% con ENO. Aunque sin diferencia estadísticamente significativa la incidencia de sangrado es algo mayor para RIV.

Tampoco hubo diferencias en la elevación de enzimas hepáticas: aumentos en la GPT \geq 3 veces LSN, que oscilaron entre un 1,6 % y 2% para RIV y entre el 1,7% y 4,7% para ENO; en todos los casos se normalizaron al finalizar el tratamiento.

El número de eventos cardiovasculares fue bajo y comparable para los 2 fármacos: 0,3% a 0,7% para RIV frente a 0,3% a 0,7% para ENO. En el estudio RECORD 2, en la fase de seguimiento aparecen más eventos cardiovasculares con RIV cuyo motivo se desconoce. En RECORD 3 ocurre al revés: hay más eventos cardiovasculares con ENO en la fase de seguimiento.

No hubo diferencias significativas en la suspensión del tratamiento por cualquier causa (12,1% RIV vs 10,9% ENO), ni por efectos adversos (3,8% vs 4,5% en el tratamiento de 5 semanas)⁵.

En total, un 14% de los pacientes tratados presentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas aparecidas con el tratamiento y calificadas como frecuentes (entre 1-10%) fueron: aumento de la GGT y de transaminasas, anemia, náuseas y hemorragia después de la intervención.

Estructuralmente es un fármaco relacionado con linezolid y podría presentar toxicidad mitocondrial en tratamientos prolongados. Este punto está pendiente de estudio⁵.

Sobredosis

No se dispone de un antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de RIV. En caso de sobredosis puede considerarse el uso de carbón activado para disminuir la absorción. En caso de producirse hemorragia el laboratorio recomienda: retrasar la siguiente administración o interrumpir el tratamiento (semivida de 7-11h) y plantear tratamiento sintomático adecuado (compresión mecánica, intervención quirúrgica, reemplazo hídrico y apoyo hemodinámico, transfusión de hemoderivados o componentes hemáticos). Si la hemorragia pone en peligro la vida del paciente y no se controla con las medidas anteriores, puede considerarse la administración de Factor VIIa recombinante. No se espera que ni la protamina ni la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de RIV. No hay justificación científica sobre la ventaja o experiencia con otros hemostáticos sistémicos (desmopresina, aprotinina etc).

RIV no es dializable.

Contraindicaciones y precauciones de empleo

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo, o intolerancia a la lactosa, hemorragia activa clínicamente significativa, hepatopatía asociada a coagulopatía, embarazo y lactancia.

Situaciones de riesgo aumentado de hemorragia:

- Insuficiencia renal, insuficiencia hepática, (ver posología); interacciones (ver siguiente párrafo).
- *anestesia epidural/espinal o punción lumbar*. Al igual que con otros antitrombóticos existe riesgo de hematoma epidural o espinal por lo que deben controlarse los signos y síntomas neurológicos. Entre una dosis de RIV y la retirada del catéter deben transcurrir al menos 18h, y desde la retirada a la siguiente dosis hay que esperar al menos 6 horas.

Al igual que otros antitrombóticos, RIV se deberá emplear con precaución en todas las situaciones que impliquen un riesgo aumentado de hemorragia.

Interacciones

- *inhibidores potentes del CYP3A4 y además de la glicoproteína P (P-gp)*: antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. ritonavir) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de RIV de manera importante con el consiguiente aumento del riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda su empleo concomitante.

Cabe esperar que el fluconazol tenga un menor efecto sobre la exposición a RIV y puede administrarse concomitantemente con precaución. La interacción con claritromicina, a las dosis habituales, no tiene importancia clínica; tampoco con eritromicina a las dosis de 500mg/8h.

- *inductores potentes del CYP3A4*: rifampicina, fenitoina, carbamacepina, fenobarbital o la hierba de San Juan pueden causar una disminución de las concentraciones plasmáticas de RIV por lo que también deben emplearse con precaución.

Debe tenerse cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos, ácido acetilsalicílico, inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos.

No se ha observado interacción clínicamente significativa con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), o atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp).

OTRAS ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS

En Osakidetza la alternativa más utilizada, al menos en el medio hospitalario, es la enoxaparina.

COSTE DEL TRATAMIENTO

Se realiza la comparación del coste del tratamiento frente a otros fármacos con la misma indicación: dabigatrán, fondaparinux y enoxaparina (ENO) (tratamiento estándar). Para calcularlo

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 7 / MARZO 2009

se tienen en cuenta las recomendaciones de la Guía de la EMEA (CPMP/EWP/707/98 Rev.1 corr.) sobre la duración de éste:

- Cirugía de reemplazo total de rodilla: 10-14 días.
- Cirugía de reemplazo total de cadera: 28-35 días.

Las dosis que se consideran son aquellas que aparecen en las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas sujetas a comparación.

En cuanto al precio del fármaco a aplicar el cálculo se hace suponiendo que en cirugía de rodilla todo el tratamiento se administra en el hospital. Para el cálculo en cirugía de cadera se considera el precio de 9 días de tratamiento en el hospital (mediana resultante en el estudio RE-NOVATE⁸), y por tanto aplicando el PVL + IVA, más 24 días de tratamiento ambulatorio (para completar un total de 33 días de tratamiento, mediana resultante en el estudio RE-NOVATE), tomando en este caso el PVP + IVA.

Los estudios con rivaroxabán han tenido una duración de tratamiento algo mayor en cirugía de rodilla: 12 días de media (estudio RECORD 3) y similar en cirugía de cadera: 33 días de media (estudios RECORD 1 y 2)

Los precios de cada uno de los fármacos objeto de comparación se muestran a continuación:

FÁRMACO	PRESENTACIÓN	PVL + IVA (envase / precio unitario)	PVP + IVA (envase / precio unitario)
Rivaroxabán (Xarelto [®])	10 mg caja 10 comp.	42,33 € / 4,23 €	63,53 € / 6,35 €
Dabigatrán (Pradaxa [®])	110 mg caja 10 cáps.	18,41 € / 1,84 €	27,63 € / 2,76 €
Fondaparinux (Arixtra [®])	2,5 mg/0,5 ml caja 10 jer.	91,98 € / 9,20 €	138,06 € / 13,81 €
Enoxaparina (Clexane [®])	40 mg/0,4 ml caja 10 jer.	29,50 € / 2,95 €	44,28 € / 4,43 €

En la siguiente tabla se muestran los costes del tratamiento con cada una de las alternativas, en los dos tipos de cirugía, que resultan de aplicar estos precios y teniendo en cuenta las premisas expuestas anteriormente.

Comparación de costes de dabigatrán con otros fármacos en prevención de TEV en cirugía ortopédica de rodilla y cadera.				
	RIVAROXABÁN	DABI-E	FONDAPARINUX	ENO
Posología	10 mg / día (O)	220 mg / día (O)	2,5 mg / día (s.c)	40 mg / día (s.c)
Coste tto / día (PVL + IVA)	4,23 €	3,68 €	9,2 €	2,95 €
Coste tto / día (PVP + IVA)	6,35 €	5,52 €	13,81 €	4,43 €
Coste tto completo (RODILLA) ^a (10 días en hospital)	42,3 €	36,8 €	92 €	29,5 €
Coste tto completo (CADERA) ^b (9 días en hospital + 24 días en A.P.)	190,47 € (38,07 € + 152,40 €)	165,6 € (33,12 € + 132,48 €)	414,2 € (82,8 € + 331,44 €)	132,9 € (26,55 € + 106,32 €)
Coste incremental / paciente (respecto al tto de referencia)	<u>Rodilla: + 12,8 €</u> <u>Cadera: + 57,57 €</u>	<u>Rodilla: + 7,3 €</u> <u>Cadera: + 32,7 €</u>	<u>Rodilla: + 62,5 €</u> <u>Cadera: + 281,3 €</u>	Referencia

a: 10 días es la duración recomendada en la Ficha Técnica de Pradaxa®.
b: 33 días es la mediana resultante en el estudio pivotal RE-NOVATE.
A.P.: tratamiento ambulatorio (aplicar PVP + IVA).

CONCLUSIONES

RIV ha demostrado ser superior a ENO en la reducción de la incidencia de la variable principal (total TEV) en pacientes sometidos a cirugía programada total de reemplazo de cadera o de rodilla. Esta superioridad se basa principalmente en la reducción de la incidencia de TVP detectada venográficamente. Sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en los EP, la mortalidad ni en la reducción de los TEV sintomáticos durante el seguimiento. Sí se observó una disminución estadísticamente significativa en los TEV sintomáticos durante el periodo de tratamiento en la cirugía de reemplazo de rodilla pero no así en la de cadera. No hay datos comparativos de RIV frente a fondaparinux o dabigatrán.

El perfil de seguridad es, hasta el momento, comparable con ENO sin presentar diferencia significativa en el riesgo de sangrado.

RIV presenta la ventaja de la comodidad de administración en una dosis única diaria por vía oral. Está contraindicado en pacientes con IR muy grave ($CL_{Cr} < 15$ ml/min) y se debe emplear con precaución en caso de IR grave ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) por el riesgo de acumulación.

Como inconvenientes en relación con ENO y otras HBPM está su posibilidad de interacción con fármacos que se eliminan por la ruta del CYP-3A4 y de la P-gp, el estar contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y la falta de datos clínicos en el uso de antidotos en caso de sobredosis.

El NICE indica que podría ser una opción a las heparinas de bajo peso molecular o fondaparinux en la prevención de TEV en cirugía electiva mayor ortopédica.

Como en la mayoría de EC los pacientes de mayor riesgo están poco representados.

Se precisan más EC para determinar el riesgo de sangrado y de eventos cardiovasculares, sobre todo tras suspenderse el tratamiento.

El programa de EC con RIV incluye más de 40.000 pacientes lo que nos dará una mejor idea de su perfil de seguridad y eficacia⁹.

Respecto a la comparación indirecta entre dabigatrán y rivaroxabán, parece que su balance beneficio/riesgo es similar y con ambos fármacos hay que contraponer la prevención del TEV con el riesgo de sangrado mayor⁷.

VENTAJAS A FAVOR DE RIVAROXABÁN:

- En insuficiencia renal grave ($CL_{Cr} = 15-30$ ml/min) se requiere precaución en pacientes en tratamiento con rivaroxabán, mientras que dabigatrán-etexilato está contraindicado. En pacientes con $CL_{Cr} < 15$ ml/min está contraindicado el uso de ambos fármacos.
- Uso de anestesia espinal/epidural: no se recomienda el uso de dabigatrán-etexilato mientras se mantenga el catéter, y hay que esperar como mínimo 2 horas tras la retirada del mismo para administrar el fármaco. Por el contrario, se puede administrar rivaroxabán a pacientes con catéter epidural. Entre una dosis de rivaroxabán y la retirada del catéter deben pasar al menos 18 horas; tras retirar el catéter, esperar como mínimo 6 horas para administrar la siguiente dosis de rivaroxabán (24 horas entre ambas dosis).
- Uso en ancianos: no hay que ajustar la dosis de rivaroxabán. Sin embargo, con dabigatrán-etexilato hay que reducir la dosis a 150 mg/día en mayores de 75 años.

- Insuficiencia hepática: Dabigatrán-etexilato está contraindicado en enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia y se desaconseja su empleo si los valores de transaminasas son superiores al doble del LSN. Rivaroxabán está contraindicado en hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente elevado de hemorragia. Puede utilizarse con precaución en pacientes cirróticos con disfunción hepática moderada.

VENTAJAS A FAVOR DE DABIGATRÁN-ETEXILATO:

- Rivaroxabán, al metabolizarse a través del CYP3A4 presenta riesgo de interacción con los medicamentos que se metabolizan por esta vía. Dabigatrán, al no metabolizarse por las enzimas del CYP3A4, presenta un menor riesgo potencial de interacciones.
- A falta de más estudios que confirmen datos de seguridad, sobre todo en lo que hace referencia a efectos adversos de baja incidencia y a episodios de sangrado, especialmente en pacientes de mayor riesgo, parece que las alternativas existentes (heparinas de bajo peso molecular, fondaparinux, rivaroxabán y dabigatrán-etexilato) no presentan diferencias importantes en cuanto a eficacia y seguridad. La principal ventaja de rivaroxabán y dabigatrán-etexilato radica en que se pueden administrar por vía oral y, en una patología de corta duración como ésta, esta ventaja no es tan grande. Por todo ello, en la selección del anticoagulante deberán tener un papel muy importante razones de conveniencia. En los pacientes que no pueden o no deseen autoinyectarse, estos fármacos pueden ser una buena alternativa. Sin embargo, no hay que olvidar que se trata de fármacos con experiencia clínica limitada por lo que siguen siendo de elección aquellos de eficacia y seguridad bien establecidas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ficha técnica EMEA
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/xarelto/H-944-PI-es.pdf>
- 2.- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxabán versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med. 2008;358(26):2765-75.
3. - Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, 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. Lancet. 2008;372:31-39
4. - 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.
5. - Scientific discussion EMEA
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/xarelto/H-944-en6.pdf>
6. - Clinical investigation of medicinal products: Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra- and post-operative venous thromboembolic risk London, 15 November 2007 CPMP/EWP/707/98 Rev.1 corr
http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/70798en_fin.pdf
7. - NICE technology appraisal guidance 170. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. (april 2009).
www.nice.org.uk/TA170
8. - Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP et al. for the RE-NOVATE Study Group. Dabigatrán etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism alter total hip replacement: a randomized, double blind, non inferiority trial. Lancet 2007; 370: 949-56.
9. - UKMi (United Kingdom Medicines Information). London New Drugs Group. APC/DTC Briefing Document. Rivaroxaban (Xarelto). October 2008.
http://www.ukmi.nhs.uk/Med_info/NewProd.asp

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M^a José Arrizabalaga Arrizabalo.
- M^a Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Ilardia Lorentzen.
- Unax Lertxundi Etxebarria.
- Gonzalo López Arzoz.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porras Arregui.
- M^a Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- Gemma Iruin Irulegui

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO **INFORME DE EVALUACIÓN Nº 7 / MARZO 2009**

ISSN 2171-8946

Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime/es>

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Jadad)																																																																					
<p>Eriksson BI et al N Engl J Med. 2008;358:2765-75</p> <p>RECORD1</p> <p>Período: Febrero 2006 a Marzo de 2007.</p> <p>Financiado por Bayer HealthCare y Johnson and Johnson</p>	<p>Ensayo clínico en fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, doble enmascaramiento y grupos paralelos estratificados según el centro</p> <p>Aleatorización: 1:1</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia en la profilaxis trombótica y la seguridad de una dosis postoperatoria de RIV una vez al día frente a ENO una vez al día y que recibió la primera dosis 12 h antes de la cirugía de reemplazo total de cadera (CPTC)</p>	<p>4.591 pacientes de 27 países de los cuales se aleatorizaron 4.541</p> <p>4.433 recibieron alguna dosis</p> <p>3.153 era la población MITT (tuvieron CPTC, recibieron al menos una dosis y se les realizó venografía válida)</p> <p>3.029 era la población PP (además no tenían desviaciones mayores del protocolo)</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Pacientes mayores de 18 años programados para CPTC</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> -Sangrado activo o alto riesgo de sangrado o contraindicación para usar ENO -CPTC bilateral -Embarazo o lactancia -Imposibilidad de llevar a cabo venografía bilateral -Enfermedad hepática significativa (cirrosis, hepatitis aguda etc.) -Insuficiencia renal (Clcr<30 ml/min) -Uso concomitante de IP para tratar el VIH -Condiciones que requieran ajustar la dosis de ENO -Si se prevé emplear compresión neumática intermitente -Si precisa terapia anticoagulante que no puede ser suspendida</p>	<p>- RIV oral 10 mg/24 h iniciando a las 6-8 h del cierre de la herida quirúrgica durante 35 días (media 33,4) (N=2.266)</p> <p>- ENO 40 mg sc/24h iniciada 12 h antes de la cirugía y reinstaurada a las 6-8 h del cierre de la herida quirúrgica durante 35 días (media=33,7) (N=2.275)</p> <p>Seguimiento: se realizó una venografía bilateral al día siguiente de la última dosis y la última visita de seguimiento fue a los 35 días después de la última dosis.</p> <p><u>Flujo de pacientes:</u> De un total de 4.591 pacientes iniciales, 4.541 fueron asignados de forma aleatoria a alguno de los grupos de tratamiento.</p> <p><u>Motivos de no inclusión en la población:</u> El 25,9% del grupo RIV y 27,9% del grupo ENO tuvieron una inadecuada valoración de su posible tromboembolismo</p> <p><u>Motivos de retirada del estudio (datos EMEA):</u></p> <table border="1" data-bbox="757 959 1140 1118"> <thead> <tr> <th></th> <th>RIV n=256</th> <th>ENO n=264</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EA</td> <td>82</td> <td>92</td> </tr> <tr> <td>Retirada Consentimiento</td> <td>121</td> <td>115</td> </tr> <tr> <td>Violación protocolo</td> <td>18</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>Otros</td> <td>35</td> <td>35</td> </tr> </tbody> </table> <p>El 59,5% de los pacientes recibieron únicamente anestesia regional y un 29,5% sólo anestesia general.</p>		RIV n=256	ENO n=264	EA	82	92	Retirada Consentimiento	121	115	Violación protocolo	18	22	Otros	35	35	<p><u>Eficacia</u></p> <p>Variable principal</p> <p>Variable compuesta ("total TEV"): TVP o EP no fatal o mortalidad por cualquier causa</p> <p>El objetivo era demostrar la <u>no inferioridad</u> de RIV vs ENO en la población PP asumiendo un umbral para la no inferioridad del 3,5% en la variable principal y un 1,5% en el TEV mayor.</p> <p>Si se demostraba la no-inferioridad se realizaría un análisis de <u>superioridad</u> de RIV vs ENO en la población MITT</p> <p>Variables secundarias</p> <p>-Pacientes con TEV mayor (TVP proximal o EP no fatal o muerte por TEV) - Incidencia de todas las TVP - Incidencia de TEV sintomático durante el tto y seguimiento -Mortalidad en el periodo de seguimiento</p> <p><u>Seguridad</u></p> <p>Variable principal</p> <p>-Incidencia de sangrado mayor desde la toma de la primera dosis hasta 2 días después de tomar la última dosis</p> <p>Sangrado mayor</p> <ul style="list-style-type: none"> - sangrado fatal - en órgano crítico (ocular, retroperitoneal etc) - sangrado en lugar distinto a la cirugía que supone caída >2g/dl de Hb vs Hb basal o requiera transfusión de ≥ 2 unidades de sangre - sangrado que requiere reoperar 	<p><u>Eficacia</u></p> <table border="1" data-bbox="1482 419 2016 687"> <thead> <tr> <th></th> <th>RIV n=1595</th> <th>ENO n=1558</th> <th>RRA (IC95%)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total TEV</td> <td>1,1% (18)</td> <td>3,7% (58)</td> <td>-2,6% (-3,7 a -1,5%)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>TVP</td> <td>0,8% (12)</td> <td>3,4% (53)</td> <td>-2,7% (-3,7 a -1,7%)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad</td> <td>0,3% (4)</td> <td>0,3% (4)</td> <td>0% (-0,4 a 0,4%)</td> <td>=1,0</td> </tr> <tr> <td>EP no fatal</td> <td>0,3% (4)</td> <td>0,1% (1)</td> <td>0,2% (-0,1 a 0,6%)</td> <td>=0,37</td> </tr> <tr> <td>TEV mayor</td> <td>0,2% (4/1686)</td> <td>2% (33/1678)</td> <td>-1,7% (-2,5 a -1%)</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>No hay diferencias estadísticamente significativas en TEV sintomáticos durante el tratamiento o el seguimiento ni en muertes durante el seguimiento.</p> <p>Las diferencias en TVP es significativa tanto en distales como proximales</p> <p>El NNT en la variable principal " total TEV " es de 38,5 IC95%(27-66,7)</p> <p><u>Seguridad</u></p> <table border="1" data-bbox="1482 946 2002 1281"> <thead> <tr> <th></th> <th>RIV n=2209</th> <th>ENO n=2224</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sangrado mayor</td> <td>0,3% (6)</td> <td>0,1% (2)</td> <td>0.18</td> </tr> <tr> <td>Sangrado no mayor</td> <td>5,8% (128)</td> <td>5,8% (129)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>EA relacionados</td> <td>12,2% (270)</td> <td>11,9% (265)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stop por EA</td> <td>3,8% (85)</td> <td>4,5% (100)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Eventos CV</td> <td>11 pac (5 en tto) (7 en seguimiento)</td> <td>10 pac (9 en tto) (1 en seguimiento)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>La incidencia de "sangrado mayor y no mayor pero clínicamente significativo" fue: 3% vs 1,9% (RIV vs ENO) (datos EMEA que son diferentes a los publicados)</p> <p>La incidencia de sangrado en el sitio quirúrgico es : 0,41% vs 0,94% en RIV vs ENO (Referencia 8)</p> <p>La incidencia de las diferentes variables de seguridad no difiere significativamente entre los dos grupos.</p>		RIV n=1595	ENO n=1558	RRA (IC95%)	p	Total TEV	1,1% (18)	3,7% (58)	-2,6% (-3,7 a -1,5%)	<0.001	TVP	0,8% (12)	3,4% (53)	-2,7% (-3,7 a -1,7%)	<0.001	Mortalidad	0,3% (4)	0,3% (4)	0% (-0,4 a 0,4%)	=1,0	EP no fatal	0,3% (4)	0,1% (1)	0,2% (-0,1 a 0,6%)	=0,37	TEV mayor	0,2% (4/1686)	2% (33/1678)	-1,7% (-2,5 a -1%)	<0.001		RIV n=2209	ENO n=2224	P	Sangrado mayor	0,3% (6)	0,1% (2)	0.18	Sangrado no mayor	5,8% (128)	5,8% (129)		EA relacionados	12,2% (270)	11,9% (265)		Stop por EA	3,8% (85)	4,5% (100)		Eventos CV	11 pac (5 en tto) (7 en seguimiento)	10 pac (9 en tto) (1 en seguimiento)		<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 5 puntos</p> <p>-La variable principal difiere de la actualmente recomendada por las guías del CHMP, la razón es que la guía se modificó durante el curso del estudio.</p> <p>-La diferencia en la variable principal se debe sobre todo a TVP</p> <p>- La variable principal de seguridad no incluye el sangrado en el sitio quirúrgico</p> <p>-La incidencia de sangrado es menor que la publicada en otros estudios (quizás por la definición de sangrado mayor empleada)</p>
	RIV n=256	ENO n=264																																																																									
EA	82	92																																																																									
Retirada Consentimiento	121	115																																																																									
Violación protocolo	18	22																																																																									
Otros	35	35																																																																									
	RIV n=1595	ENO n=1558	RRA (IC95%)	p																																																																							
Total TEV	1,1% (18)	3,7% (58)	-2,6% (-3,7 a -1,5%)	<0.001																																																																							
TVP	0,8% (12)	3,4% (53)	-2,7% (-3,7 a -1,7%)	<0.001																																																																							
Mortalidad	0,3% (4)	0,3% (4)	0% (-0,4 a 0,4%)	=1,0																																																																							
EP no fatal	0,3% (4)	0,1% (1)	0,2% (-0,1 a 0,6%)	=0,37																																																																							
TEV mayor	0,2% (4/1686)	2% (33/1678)	-1,7% (-2,5 a -1%)	<0.001																																																																							
	RIV n=2209	ENO n=2224	P																																																																								
Sangrado mayor	0,3% (6)	0,1% (2)	0.18																																																																								
Sangrado no mayor	5,8% (128)	5,8% (129)																																																																									
EA relacionados	12,2% (270)	11,9% (265)																																																																									
Stop por EA	3,8% (85)	4,5% (100)																																																																									
Eventos CV	11 pac (5 en tto) (7 en seguimiento)	10 pac (9 en tto) (1 en seguimiento)																																																																									

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Jadad)																																																																										
<p>Kakkar AK et al Lancet. 2008;372: 31-39</p> <p>RECORD2</p> <p>Período: Febrero 2006 a Abril de 2007.</p> <p>Financiado por Bayer HealthCare y Johnson and Johnson</p>	<p>Ensayo clínico en fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, doble enmascaramiento y grupos paralelos estratificado según centro</p> <p>Aleatorización: 1:1</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia en la profilaxis trombotica y la seguridad de una dosis postoperatoria de RIV una vez al día durante largo plazo (35 ± 4 días) frente a un régimen corto (12 ± 2 días) de ENO una vez al día y que recibió la primera dosis 12 h antes de la cirugía de reemplazo total de cadera</p>	<p>2.554 pacientes de 21 países de los cuales se aleatorizaron 2.509</p> <p>2.457 pacientes recibieron alguna dosis (población de seguridad)</p> <p>1.733 era la población MITT (tuvieron CPTC, recibieron al menos una dosis y se les realizó venografía válida)</p> <p>1.615 era la población PP (además no tenían desviaciones mayores del protocolo)</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Pacientes mayores de 18 años programados para CPTC</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> -Sangrado activo o alto riesgo de sangrado o contraindicación para usar ENO -CPTC bilateral -Embarazo o lactancia -Imposibilidad de llevar a cabo venografía bilateral -Enfermedad hepática significativa (cirrosis, hepatitis aguda etc.) -Uso concomitante de IP para tratar el VIH -Condiciones que requieran ajustar la dosis de ENO incluyendo insuficiencia renal severa (Clcr<30 ml/min) -Uso de terapia fibrinolítica -Si se prevé emplear compresión neumática intermitente -Si precisa terapia anticoagulante que no puede ser suspendida</p>	<p>- RIV oral 10 mg/24 h iniciando a las 6-8 h del cierre de la herida quirúrgica durante 35 ± 4 días (media 33,5) (N=1252) Recibieron también inyecciones de placebo 12 ± 2 días iniciando 12 h antes de la cirugía</p> <p>- ENO 40 mg sc/24h iniciada 12 h antes de la cirugía y reinstaurada a las 6-8 h del cierre de la herida quirúrgica durante 12 ± 2 días (media=12,4) (N=1257). Recibieron también comprimidos de placebo iniciados a las 6-8 h del cierre de la herida quirúrgica durante 35 ± 4 días</p> <p>Seguimiento: se realizó una venografía bilateral al día siguiente de la última dosis y la última visita de seguimiento fue a los 30-35 días después de la última dosis.</p> <p><u>Flujo de pacientes:</u> De un total de 2.554 pacientes iniciales, 2.509 fueron asignados de forma aleatoria a alguno de los grupos de tratamiento.</p> <p><u>Motivos de no inclusión en la población:</u> El 27,8% del grupo RIV y 26,9% del grupo ENO tuvieron una inadecuada valoración de su posible tromboembolismo</p> <p><u>Motivos de retirada del estudio (datos EMEA):</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RIV n=135</th> <th>ENO n=165</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EA</td> <td>44</td> <td>54</td> </tr> <tr> <td>Retirada Consentimiento</td> <td>51</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>Violación protocolo</td> <td>26</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>Otros</td> <td>14</td> <td>33</td> </tr> </tbody> </table> <p>El 64,2% de los pacientes recibieron únicamente anestesia regional y un 27,4% sólo anestesia general.</p>		RIV n=135	ENO n=165	EA	44	54	Retirada Consentimiento	51	51	Violación protocolo	26	27	Otros	14	33	<p>Eficacia</p> <p>Variable principal</p> <p>Variable compuesta ("total TEV"): TVP o EP no fatal o mortalidad por cualquier causa hasta el día 30-42</p> <p>El objetivo era demostrar la superioridad de RIV vs ENO en la población MITT</p> <p>Variables secundarias</p> <p>-Pacientes con TEV mayor (TVP proximal o EP no fatal o muerte por TEV) - Incidencia de todas las TVP - Incidencia de TEV sintomática durante el tto y seguimiento -Mortalidad en el periodo de seguimiento</p> <p>Seguridad</p> <p>Variable principal -Incidencia de sangrado mayor desde la toma de la primera dosis hasta 2 días después de tomar la última dosis Sangrado mayor - sangrado fatal - en órgano crítico (ocular, retroperitoneal etc) - sangrado en lugar distinto a la cirugía que supone caída >2g/dl de Hb vs Hb basal o requiera transfusión de ≥ 2 unidades de sangre - requiera reoperación</p>	<p>Eficacia</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>MITT</th> <th>RIV n=864</th> <th>ENO n=869</th> <th>RRA (IC95%)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total TEV</td> <td>2,0% (17)</td> <td>9,3% (81)</td> <td>-7,3% (-9,4 a -5,2%)</td> <td><0,000 1</td> </tr> <tr> <td>TVP</td> <td>1,6% (14)</td> <td>8,2% (71)</td> <td>-6,5% (-8,5 a -4,5%)</td> <td><0,000 1</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad</td> <td>0,2% (2)</td> <td>0,7% (6)</td> <td>-0,5% (-1,1 a 0,2%)</td> <td>=0,29</td> </tr> <tr> <td>EP no fatal</td> <td>0,1% (1)</td> <td>0,5% (4)</td> <td>-0,3% (-1,1 a 0,2%)</td> <td>=0,37</td> </tr> <tr> <td>TEV mayor</td> <td>0,6% (6/961)</td> <td>5,1% (49/962)</td> <td>-4,5% (-6 a -3%)</td> <td><0,000 1</td> </tr> <tr> <td>TEV sintomáticos</td> <td>0,2% (3/1212)</td> <td>1,2% (15/1207)</td> <td>-1% (-1,8 a -0,3%)</td> <td>=0,004</td> </tr> </tbody> </table> <p>No hay diferencias estadísticamente significativas en TEV sintomáticos ni mortalidad durante el seguimiento Las diferencias en TVP es significativa tanto en distales como proximales El NNT en la variable principal " total TEV " es de 13,7 IC95%(10,6-19,2)</p> <p>Seguridad</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RIV n=1228</th> <th>ENO n=1229</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sangrado mayor</td> <td><0,1% (1)</td> <td><0,1% (1)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Todos los sangrados</td> <td>6,6% (81)</td> <td>5,5% (68)</td> <td>=0,25</td> </tr> <tr> <td>EA relacionado</td> <td>20% (245)</td> <td>20,3% (249)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stop por EA</td> <td>3,8% (46)</td> <td>5,2% (64)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Eventos CV</td> <td>0,7% (8) 3 en tto y 5 en seguimiento</td> <td>0,3% (4) todo en tto</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>La incidencia de "sangrado mayor y no mayor pero clínicamente significativo" fue: 3,4% vs 2,8% (RIV vs ENO) La incidencia de sangrado en el sitio quirúrgico es : 3,99% vs 2,69% en RIV vs ENO (referencia 8) En EA el grupo RIV tiene más incidencia de prurito y ampollas (10,6 vs 7,7%) y menos de incremento ALT>3xLSN (1,6% vs 4,7%) La incidencia de las diferentes variables de seguridad no difiere significativamente entre los dos grupos.</p>	MITT	RIV n=864	ENO n=869	RRA (IC95%)	p	Total TEV	2,0% (17)	9,3% (81)	-7,3% (-9,4 a -5,2%)	<0,000 1	TVP	1,6% (14)	8,2% (71)	-6,5% (-8,5 a -4,5%)	<0,000 1	Mortalidad	0,2% (2)	0,7% (6)	-0,5% (-1,1 a 0,2%)	=0,29	EP no fatal	0,1% (1)	0,5% (4)	-0,3% (-1,1 a 0,2%)	=0,37	TEV mayor	0,6% (6/961)	5,1% (49/962)	-4,5% (-6 a -3%)	<0,000 1	TEV sintomáticos	0,2% (3/1212)	1,2% (15/1207)	-1% (-1,8 a -0,3%)	=0,004		RIV n=1228	ENO n=1229	P	Sangrado mayor	<0,1% (1)	<0,1% (1)		Todos los sangrados	6,6% (81)	5,5% (68)	=0,25	EA relacionado	20% (245)	20,3% (249)		Stop por EA	3,8% (46)	5,2% (64)		Eventos CV	0,7% (8) 3 en tto y 5 en seguimiento	0,3% (4) todo en tto		<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 4 puntos</p> <p>-La variable principal difiere de la actualmente recomendada por las guías del CHMP, la razón es que la guía se modificó durante el curso del estudio. -La diferencia en la variable principal se debe sobre todo a TVP -La incidencia de sangrado es menor que la publicada en otros estudios (quizás por la definición de sangrado mayor empleada que no incluye el sangrado en el sitio quirúrgico) -Las pérdidas por venografías inválidas son mayores de las esperadas y obligaron a realizar análisis de sensibilidad -La EMEA considera este EC como soporte por las diferencias en la duración de los tratamientos</p>
	RIV n=135	ENO n=165																																																																														
EA	44	54																																																																														
Retirada Consentimiento	51	51																																																																														
Violación protocolo	26	27																																																																														
Otros	14	33																																																																														
MITT	RIV n=864	ENO n=869	RRA (IC95%)	p																																																																												
Total TEV	2,0% (17)	9,3% (81)	-7,3% (-9,4 a -5,2%)	<0,000 1																																																																												
TVP	1,6% (14)	8,2% (71)	-6,5% (-8,5 a -4,5%)	<0,000 1																																																																												
Mortalidad	0,2% (2)	0,7% (6)	-0,5% (-1,1 a 0,2%)	=0,29																																																																												
EP no fatal	0,1% (1)	0,5% (4)	-0,3% (-1,1 a 0,2%)	=0,37																																																																												
TEV mayor	0,6% (6/961)	5,1% (49/962)	-4,5% (-6 a -3%)	<0,000 1																																																																												
TEV sintomáticos	0,2% (3/1212)	1,2% (15/1207)	-1% (-1,8 a -0,3%)	=0,004																																																																												
	RIV n=1228	ENO n=1229	P																																																																													
Sangrado mayor	<0,1% (1)	<0,1% (1)																																																																														
Todos los sangrados	6,6% (81)	5,5% (68)	=0,25																																																																													
EA relacionado	20% (245)	20,3% (249)																																																																														
Stop por EA	3,8% (46)	5,2% (64)																																																																														
Eventos CV	0,7% (8) 3 en tto y 5 en seguimiento	0,3% (4) todo en tto																																																																														

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Jadad)																																																																					
Lassen MR et al N Engl J Med. 2008;358:2776-86 RECORD3 Período: Febrero 2006 a Noviembre 2006 Financiado por Bayer HealthCare y Johnson and Johnson	Ensayo clínico en fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, doble enmascaramiento y grupos paralelos estratificados según centro Aleatorización: 1:1 Objetivo: Evaluar la eficacia en la profilaxis trombotica y la seguridad de una dosis postoperatoria de RIV una vez al día frente a ENO una vez al día y que recibió la primera dosis en el preoperatorio de la artroplastia total de rodilla (CPTR)	2.556 pacientes de 19 países de los cuales se aleatorizaron 2.531 2.459 pacientes recibieron alguna dosis (población de seguridad) 1.702 era la población MITT (tuvieron CPTR, recibieron al menos una dosis y se les realizó venografía válida) 1.631 era la población PP (además no tenían desviaciones mayores del protocolo) Hubo estadísticamente más mujeres en el grupo RIV (70,2 vs 66,3% p=0.03) <u>Criterios de inclusión</u> Pacientes mayores de 18 años programados para artroplastia total de rodilla <u>Criterios de exclusión</u> -Sangrado activo o alto riesgo de sangrado o contraindicación para usar ENO -Embarazo o lactancia -Imposibilidad de llevar a cabo venografía bilateral -Enfermedad hepática significativa (cirrosis, hepatitis aguda etc.) -Uso concomitante de IP para tratar el VIH -Condiciones que requieran ajustar la dosis de ENO -Uso de terapia fibrinolítica -Si se prevé emplear compresión neumática intermitente -Si precisa terapia anticoagulante que no puede ser suspendida	- RIV oral 10 mg/24 h iniciando a las 6-8 h del cierre de la herida quirúrgica durante 12 ± 2 días (media 11,9) (N=1.254) - ENO 40 mg sc/24h iniciada 12 h antes de la cirugía y restaurada a las 6-8 h del cierre de la herida quirúrgica durante 12 ± 2 días (media=12,5) (N=1.277). Seguimiento: se realizó una venografía bilateral al día siguiente de la última dosis y la última visita de seguimiento fue a los 30-35 días después de la última dosis. <u>Flujo de pacientes:</u> De un total de 2556 pacientes iniciales, 2531 fueron asignados de forma aleatoria a alguno de los grupos de tratamiento. <u>Motivos de no inclusión en la población:</u> El 30% del grupo RIV y 26,5% del grupo ENO tuvieron una inadecuada valoración de su posible tromboembolismo <u>Motivos de retirada del estudio (datos EMEA):</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RIV n=127</th> <th>ENO n=155</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EA</td> <td>36</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>Retirada Consentimiento</td> <td>68</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>Violación protocolo</td> <td>12</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>Otros</td> <td>11</td> <td>32</td> </tr> </tbody> </table> El 63,4% de los pacientes recibieron únicamente anestesia regional y un 19,1% sólo anestesia general.		RIV n=127	ENO n=155	EA	36	42	Retirada Consentimiento	68	60	Violación protocolo	12	21	Otros	11	32	Eficacia Variable principal Variable compuesta ("total TEV"): TVP o EP no fatal o mortalidad por cualquier causa hasta día 17 tras la cirugía El objetivo era demostrar la <u>no inferioridad</u> de RIV vs ENO en la población PP asumiendo un umbral para la no inferioridad del 4% en la variable principal y un 1,5% en la TEV mayor. Si se demostraba la no-inferioridad se realizaría un análisis de <u>superioridad</u> de RIV vs ENO en la población MITT (poder del 91% si asumían un RRA del 3%) Variables secundarias -Pacientes con TEV mayor (TVP proximal o EP no fatal o muerte por TEV) - Incidencia de todas las TVP - Incidencia de TEV sintomático durante el tto y seguimiento -Mortalidad en el periodo de seguimiento Seguridad Variable principal -Incidencia de sangrado mayor desde la toma de la primera dosis hasta 2 días después de tomar la última dosis Sangrado mayor - sangrado fatal - en órgano crítico (ocular, retroperitoneal etc) - sangrado en lugar distinto a la cirugía que supone caída >2g/dl de Hb vs Hb basal o requiera transfusión de ≥ 2 unidades de sangre - sangrado que requiere reoperar	Eficacia <table border="1"> <thead> <tr> <th>MITT</th> <th>RIV n=824</th> <th>ENO n=878</th> <th>RRA (IC95%)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total TEV</td> <td>9,6% (79)</td> <td>18,9% (166)</td> <td>-9,2% (-12,4 a -5,9%)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>TVP</td> <td>9,6% (79)</td> <td>18,2% (160)</td> <td>-8,4% (-11,7 a -5,2%)</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>Mortalidad EP</td> <td>0% (0)</td> <td>0,2% (2)</td> <td>-0,2% (-0,8 a 0,2%)</td> <td>=0,23</td> </tr> <tr> <td>TEV mayor</td> <td>1% (9/908)</td> <td>2,6% (24/925)</td> <td>-1,6% (-2,8 a -0,4%)</td> <td>=0.01</td> </tr> <tr> <td>TEV sintomáticos</td> <td>0,7% (8/1201)</td> <td>2% (24/1217)</td> <td>-1,3% (-2,2 a -0,4%)</td> <td>=0.005</td> </tr> </tbody> </table> No hay diferencias estadísticamente significativas en TEV sintomáticos ni mortalidad durante el seguimiento Las diferencias en TVP es significativa en distales pero no en proximales El NNT en la variable principal " total TEV " es de 10,9 IC95%(8,1-16,9) Seguridad <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RIV n=1220</th> <th>ENO n=1239</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sangrado mayor</td> <td>0,6% (7)</td> <td>0,5% (6)</td> <td>=0.77</td> </tr> <tr> <td>Todos los sangrados</td> <td>4,9% (60)</td> <td>4,8% (60)</td> <td>=0.93</td> </tr> <tr> <td>EA relacionado</td> <td>12% (146)</td> <td>13% (161)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Stop por EA</td> <td>3,2% (39)</td> <td>4,5% (56)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Eventos CV</td> <td>0,3% (4) todos en tto</td> <td>0,7% (9) 3 en tto y 6 en seguimiento</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> La incidencia de "sangrado mayor y no mayor pero clínicamente significativo" fue: 3,3% vs 2,7% (RIV vs ENO) (p=0,44) La incidencia de sangrado en el sitio quirúrgico es : 0,6% vs 1,2% en RIV vs ENO (referencia 8) Hubo 6 muertes y 4 EP en el grupo ENO y ninguna en RIV Los EA serios relacionados con el fármaco son 2,1 vs 1,5%	MITT	RIV n=824	ENO n=878	RRA (IC95%)	p	Total TEV	9,6% (79)	18,9% (166)	-9,2% (-12,4 a -5,9%)	<0.001	TVP	9,6% (79)	18,2% (160)	-8,4% (-11,7 a -5,2%)	<0.001	Mortalidad EP	0% (0)	0,2% (2)	-0,2% (-0,8 a 0,2%)	=0,23	TEV mayor	1% (9/908)	2,6% (24/925)	-1,6% (-2,8 a -0,4%)	=0.01	TEV sintomáticos	0,7% (8/1201)	2% (24/1217)	-1,3% (-2,2 a -0,4%)	=0.005		RIV n=1220	ENO n=1239	P	Sangrado mayor	0,6% (7)	0,5% (6)	=0.77	Todos los sangrados	4,9% (60)	4,8% (60)	=0.93	EA relacionado	12% (146)	13% (161)		Stop por EA	3,2% (39)	4,5% (56)		Eventos CV	0,3% (4) todos en tto	0,7% (9) 3 en tto y 6 en seguimiento		Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1 TOTAL: 4 puntos -La variable principal difiere de la actualmente recomendada por las guías del CHMP, la razón es que la guía se modificó durante el curso del estudio. -La diferencia en la variable principal se debe sobre todo a TVP -La variable principal de seguridad no incluye el sangrado en el sitio quirúrgico -A diferencia de los anteriores no hay eventos CV en el seguimiento con RIV -Las pérdidas por venografías inválidas son mayores de las esperadas y obligaron a un mayor reclutamiento y a realizar análisis de sensibilidad
	RIV n=127	ENO n=155																																																																									
EA	36	42																																																																									
Retirada Consentimiento	68	60																																																																									
Violación protocolo	12	21																																																																									
Otros	11	32																																																																									
MITT	RIV n=824	ENO n=878	RRA (IC95%)	p																																																																							
Total TEV	9,6% (79)	18,9% (166)	-9,2% (-12,4 a -5,9%)	<0.001																																																																							
TVP	9,6% (79)	18,2% (160)	-8,4% (-11,7 a -5,2%)	<0.001																																																																							
Mortalidad EP	0% (0)	0,2% (2)	-0,2% (-0,8 a 0,2%)	=0,23																																																																							
TEV mayor	1% (9/908)	2,6% (24/925)	-1,6% (-2,8 a -0,4%)	=0.01																																																																							
TEV sintomáticos	0,7% (8/1201)	2% (24/1217)	-1,3% (-2,2 a -0,4%)	=0.005																																																																							
	RIV n=1220	ENO n=1239	P																																																																								
Sangrado mayor	0,6% (7)	0,5% (6)	=0.77																																																																								
Todos los sangrados	4,9% (60)	4,8% (60)	=0.93																																																																								
EA relacionado	12% (146)	13% (161)																																																																									
Stop por EA	3,2% (39)	4,5% (56)																																																																									
Eventos CV	0,3% (4) todos en tto	0,7% (9) 3 en tto y 6 en seguimiento																																																																									

RIV: Rivaroxabán; ENO: Enoxaparina; MITT: intención de tratar modificada; PP: por protocolo; CPTC: cirugía de reemplazo de prótesis total de cadera; CPTR: artroplastia total de rodilla; IP= inhibidores de proteasas; EA: Efectos adversos; TEV: Tromboembolismos venosos; TVP: Trombosis venosa profunda; EP: Embolismo pulmonar; Hb: Hemoglobina; CV: Cardiovasculares; LSN: Límite superior de la normalidad