



PERÚ

**Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo**

**Seguro Social de Salud
EsSalud**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 033-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE RIVAROXABAN EN PACIENTES CON
FIBRILACION AURICULAR NO VALVULAR DE ALTO RIESGO
TROMBOEMBOLICO Y RESPUESTA INADECUADA A WARFARINA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Mayo, 2016



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Román Morillo – Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
4. Francis Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
5. Cesar León Silva Lizárraga – Médico Cardiólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren- ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento a ser evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de Rivaroxaban en pacientes con fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico y respuesta inadecuada a warfarina. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria n° 033-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

AGREE	Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation
AVK	Antagonistas de Vitamina K
BMJ	British Journal of Medicine
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos y Drogas
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FA	Fibrilación Auricular
FDA	Administración de Drogas y Alimentos
GCP	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HNF	Heparina No Fraccionada
HSE	Health Systems Evidence
INR	Relación Normalizada Internacional
LMWHs	Heparina No Fraccionada de bajo peso molecular
MA	Meta-Análisis
NEJM	New England Journal of Medicine
NICE	Instituto Nacional de Salud y Excelencia en Cuidado
NGC	The National Guideline of Clearinghouse
NOAC	Nuevos Anticoagulantes Orales
OR	Odds Ratio
ROCKET-AF	Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation
RS	Revisión Sistemática
SMC	Consortio Escocés de Medicamentos



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	7
A.	ANTECEDENTES	7
B.	ASPECTOS GENERALES	9
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	10
III.	METODOLOGÍA	11
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	11
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	11
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	12
IV.	RESULTADOS	13
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	14
B.	DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA	15
i.	Estudios Primarios	15
ii.	Documentos de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de E.E.U.U.	17
iii.	Publicaciones de Revistas Internacionales	19
iv.	Documentos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)	23
V.	DISCUSION	24
VI.	CONCLUSIONES	26
VII.	RECOMENDACIONES	27
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El presente dictamen expone la evaluación de tecnología sanitaria acerca de la eficacia y seguridad del fármaco rivaroxaban para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico y respuesta inadecuada a warfarina.
- La fibrilación auricular (FA) es el tipo de arritmia más común en adultos, siendo una causa importante de morbilidad, así como un factor de riesgo de mortalidad. Los pacientes con FA poseen un riesgo incrementado de desarrollar eventos tromboembólicos por la excesiva formación de coágulos sanguíneos o trombos en las arterias y venas.
- La nueva generación de terapias anticoagulantes orales (NOAC por sus siglas en inglés) incluye el inhibidor del factor Xa, rivaroxaban, un medicamento que actúa sobre una sola enzima en la vía de coagulación inhibiendo de esta manera la formación de trombos para la prevención de tromboembolia. Basándose en los resultados del estudio pivotal ROCKET-AF de Patel et al.,2011, la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de Estados Unidos y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobaron en el 2011 el empleo de rivaroxaban para prevención de accidentes cerebrovasculares y eventos tromboembólicos en pacientes con FA no valvular
- Se encontró evidencia en guías de práctica clínica y revisiones sistemática cuyas indicaciones recomiendan el uso de rivaroxaban para la prevención de accidentes cerebrovasculares y embolia sistémica. Esta evidencia está basada en los resultados mostrados por el ensayo clínico aleatorizado fase III, ROCKET-AF de Patel et al.,2011, el cual fue el estudio pivotal de rivaroxaban en el que se muestra que fue no-inferior a su similar warfarina.
- Sin embargo, el estudio ROCKET-AF ha sido seriamente cuestionado a nivel internacional documentado en advertencias de la FDA y la revista BMJ debido al uso de dispositivos defectuosos en el grupo control del estudio pivotal. Se encontró que, debido a estos dispositivos, existió un error importante en los resultados de este estudio. Siendo este estudio, el único sustento de las revisiones sistemáticas y guías de práctica clínicas realizadas en años posteriores al ROCKET-AF, la validez de las recomendaciones y conclusiones de toda la evidencia encontrada es cuestionable.
- A pesar de haberse encontrado resultados de análisis por sub-grupos del ROCKET-AF se concluyó que estos análisis contienen severas limitaciones metodológicas en sus diseños y no constituyen suficiente evidencia para



reafirmar la no-inferioridad de rivaroxaban sobre warfarina ni para establecer que los beneficios superan a los riesgos en la prevención de accidentes cerebrovasculares y embolia sistémica para pacientes con FA no-valvular.

- El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de rivaroxaban para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico y respuesta inadecuada a warfarina.






II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología sanitaria de eficacia y seguridad del fármaco Rivaroxaban para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico y respuesta inadecuada a warfarina.

Las Redes Almenara y Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, las solicitudes de uso fuera del petitorio de Rivaroxaban según las siguientes preguntas PICO:

Red Rebagliati:



Paciente	Paciente de edad avanzada con fibrilación auricular no valvular con un riesgo de stroke moderado a alto, con insuficiencia cardíaca, y con una puntuación CHADS de más de 2, en tratamiento con warfarina desde hace un año con INR fuera del rango terapéutico en 60-70% de tiempo.
Intervención	Rivaroxaban 20 mg vía oral. La dosis recomendada es de 20 mg de rivaroxaban una vez al día, que es también la dosis máxima recomendada.
Comparador	Warfarina
Desenlaces	Lograr eficiencia en la prevención y reducción de riesgo de stroke y embolia sistémica.

Paciente	Paciente con fibrilación auricular no valvular con un riesgo de stroke moderado a alto, en tratamiento con warfarina desde hace un año con INR fuera del rango terapéutico en más del 50% del tiempo.
Intervención	Rivaroxaban 20 mg vía oral. La dosis recomendada es de 20 mg de rivaroxaban una vez al día, que es también la dosis máxima recomendada.
Comparador	Warfarina con INR fuera de rango terapéutico
Desenlaces	Reducción de riesgo de stroke y embolia sistémica

Red Almenara:

Paciente	Paciente varón de 91 años de edad con fibrilación auricular no valvular y stroke recurrentes. CHADS2-VSc: 7; HAS-BLED:4. Además: enfermedad renal crónica (ERC-3) y falla terapéutica (dos años) con warfarina.
Intervención	Nuevos anticoagulantes orales (NOACs): rivaroxaban (inhibidor directo del factor X) 15 mg o 20 mg/día según función renal
Comparador	Warfarina (AO/anti vitamina K)
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción de infarto y hemorragia cerebral - Evitar el monitoreo de laboratorio y las restricciones por el uso de warfarina - Mayor sobrevida y mejor calidad de vida



Luego de reuniones técnicas con los médicos asistenciales de la Red Almenara, Dr. Marcos Pariona, y de la Red Sabogal Dr. Cesar León Silva Lizárraga, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI se combinaron los términos de las tres preguntas PICO originales en una sola, para satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que originaron las solicitudes, y las necesidades de otros con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica reduciendo los sesgos de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la Pregunta PICO con la que se realizó la presente evaluación es:



Paciente	Paciente con fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico y respuesta inadecuada a warfarina
Intervención	Rivaroxaban 20mg/día vía oral (con depuración de creatinina >30mg/ml)
Comparador	Warfarina (dosis variable)
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> - Eventos isquémicos cerebro-vasculares (stroke o accidentes cerebrovasculares) y embolias sistémicas. - Hemorragias mayores.

B. ASPECTOS GENERALES

La fibrilación auricular (FA) es el tipo de arritmia más común en adultos, siendo una causa importante de morbilidad, así como un factor de riesgo para la mortalidad. El riesgo de vida para el desarrollo de FA es de aproximadamente una en cada cuatro personas a partir de los 40 años en adelante (1).

Los pacientes con FA poseen además un riesgo incrementado de desarrollar eventos tromboembólicos como accidentes cerebrovasculares (ACV), trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (1). Los eventos tromboembólicos son ocasionados por la excesiva formación de coágulos sanguíneos o trombos en las arterias y venas con lo que las terapias para el tratamiento de estas condiciones se centran en el uso de terapias anticoagulantes.

Dentro de los fármacos anticoagulantes convencionales se encuentran la heparina no fraccionada (HNF) y de bajo peso molecular (LMWHs) o los antagonistas de vitamina K (AVK), los cuales ejercen su efecto sobre varios factores en la cascada de coagulación. Por ejemplo, uno de los AVK frecuentemente usados es warfarina, la cual interfiere con la conversión cíclica de la vitamina K, desencadenando la producción de factores de coagulación (factores VII, IX, X y II) con una baja actividad anticoagulante. Este tipo de terapias han demostrado eficacia clínica en la actualidad, sin embargo, su mecanismo de acción es indirecto en la cascada de coagulación. Adicionalmente, las terapias convencionales mencionadas poseen ciertas limitaciones como por ejemplo la vía de administración parenteral, el monitoreo rutinario y el ajuste de dosis constante en el caso de warfarina (2).

Por estas razones se proponen una nueva generación de anticoagulantes orales (NOAC por sus siglas en inglés) más selectivos y directos que incluyen los inhibidores de la trombina e inhibidores del factor Xa como rivaroxaban. Estos medicamentos surgieron como terapias que actúan sobre una sola enzima en la vía de coagulación (i.e. Factor Xa o trombina) inhibiendo de esta manera la formación de trombos para la prevención de condiciones como la tromboembolia en pacientes con fibrilación auricular. Cabe mencionar que, a la fecha, no existe ningún estudio comparativo directo (head-to-head) entre los mismos anticoagulantes orales; los NOAC han sido frecuentemente comparados frente a los inhibidores de vitamina K como warfarina.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Rivaroxaban (Xarelto®, Bayer) es un anticoagulante oral inhibidor directo del Factor Xa. La molécula es pequeña (435.9 g/mol), altamente selectiva, ácida y más lipofílica que otros inhibidores con grandes residuos básicos, por lo que posee una mayor habilidad de traspasar el epitelio lipofílico del tracto gastrointestinal. Es absorbido rápidamente alcanzando concentraciones máximas en sangre aproximadamente de 2 a 4 horas tras su administración oral (2).

El mecanismo de rivaroxaban actúa directamente sobre la cascada de coagulación. En el escenario de una lesión, la cascada de coagulación es iniciada con el Factor Tisular (TF), el cual, a su vez, activa una serie de factores coagulantes, entre ellos el factor Xa para la generación de trombina. La formación de trombina, resulta en la generación de fibrina y placa y finalmente en un coágulo venoso como objetivo de la cascada de coagulación. Paralelamente a esta cadena, existe la vía inhibidora del factor tisular (TFPI) durante la fase inicial del proceso de coagulación. Rivaroxaban actúa como inhibidor directo del factor Xa al unirse a este en el sitio activo, formando un complejo de estructura cristalina e impidiendo así la activación subsecuente del resto de la cadena de coagulación (2).

Basándose en los resultados del estudio pivotal ROCKET-AF, la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobaron en el 2011 el empleo de rivaroxaban para la prevención de ACV y eventos tromboembólicos en pacientes con FA no valvular. Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario de Rivaroxaban bajo las siguientes presentaciones:

Registro Sanitario	Marca Registrada	Dosis	Presentación	Precio en S/. por unidad ^{1,2}
E22181	Xarelto®	10mg	Comprimido recubierto	S/. 9.03 - S/. 11.03
E22837	Xarelto®	15mg	Comprimido recubierto	S/. 9.58 - S/. 12.75
E22842	Xarelto®	20mg	Comprimido recubierto	S/. 9.58 – S/.11.49

¹ El precio se presenta en rangos, ya que depende del laboratorio titular y la farmacia de venta

² Precio de venta en el sector privado del Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID

<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta>

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una estrategia de búsqueda sistemática de la evidencia científica con respecto a la eficacia y seguridad de Rivaroxaban para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico y respuesta inadecuada a warfarina. Para la búsqueda primaria, se revisó la información disponible por entes reguladoras y normativas como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Administración de Drogas y Alimentos (FDA), la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID).

También se buscó información a través de los metabuscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline), The National Guideline of Clearinghouse, y Health Systems Evidence. Finalmente, se consultaron los grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library, el Instituto Nacional de Cuidado y Excelencia en Salud (NICE), la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH), el Consorcio Escocés de Medicinas (SMC), que a su vez fue complementada con una búsqueda en www.clinicaltrials.gov, para identificar estudios primarios en elaboración o que no hayan sido publicados aún.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se empleó vocabulario controlado explotado, también referido como términos *Medical Subject Headings* (MeSH) para la búsqueda en PubMed, así como palabras clave en lenguaje libre incluyendo sinónimos abreviaturas, y acrónimos complementados con filtros de búsqueda altamente específicos adaptados a las otras fuentes de información.

- Rivaroxaban
- Atrial fibrillation/Fibrilación auricular
- Thromboembolic risk
- Thrombotic events
- Non valvular
- Alere
- ROCKET AF
- Xarelto
- Efficacy
- Safety
- Adverse Events
- Bleeding
- Warfarin
- Hemorrhages
- Multicenter Study
- Randomized Controlled Trial
- Atrial Fibrillation/drug therapy
- Double-Blind
- Embolism/etiology
- Embolism/prevention & control*
- Factor Xa Inhibitors/administration & dosage

- Female
- Rivaroxaban/administration & dosage
- cerebrovascular/etiology
- cerebrovascular/prevention & control
- Treatment Outcome
- Vitamin K/antagonists & inhibitors
- Factor Xa Inhibitors
- Vitamin K

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La selección de bibliografía estuvo orientada a identificar la evidencia científica que evalúe la eficacia y seguridad de Rivaroxaban para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico y respuesta inadecuada a warfarina.

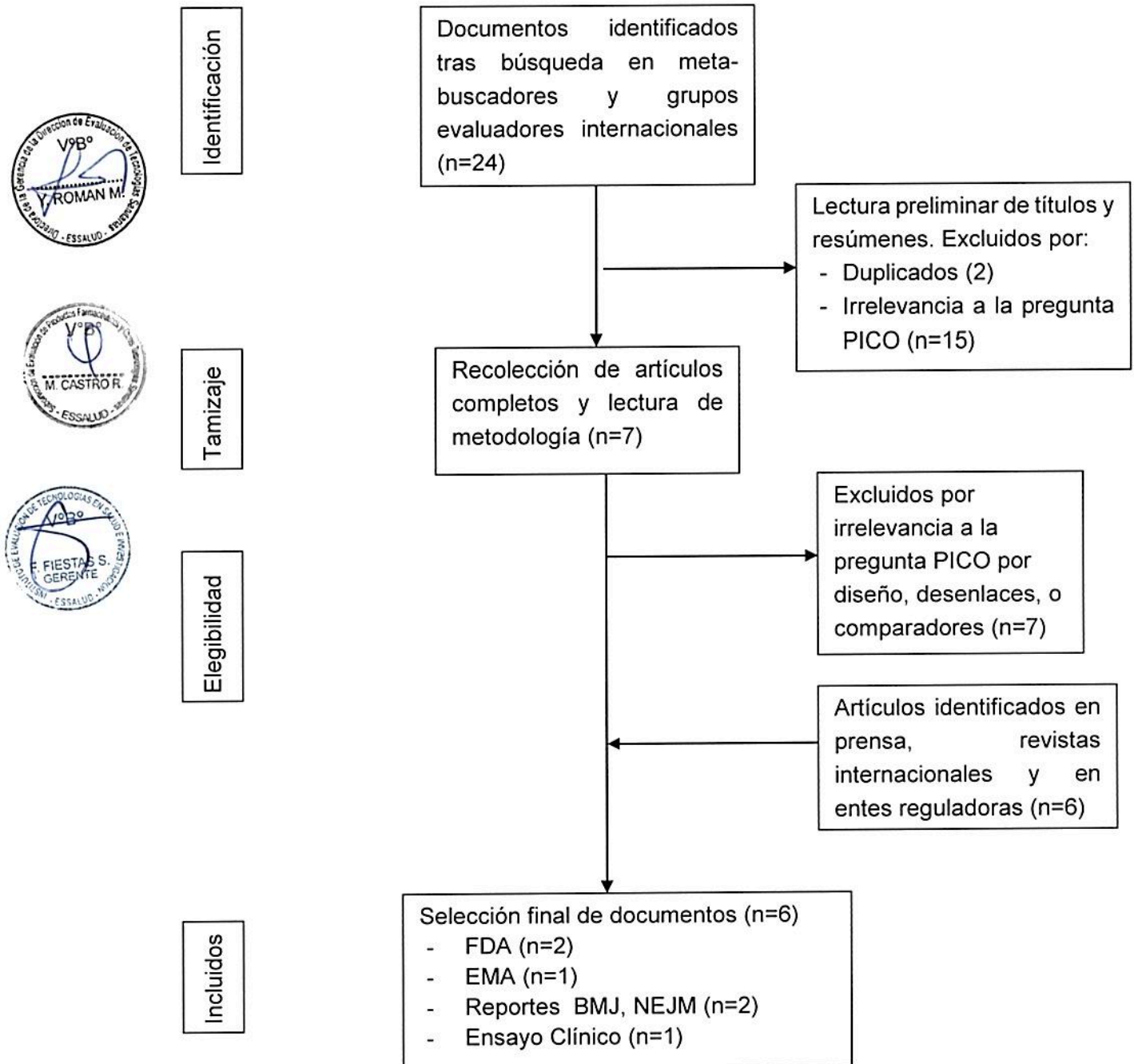
De esta manera, se priorizó la revisión de guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. De no encontrarse estos tipos de evidencia, se recurre a los estudios primarios citados en estudios observacionales, revisiones narrativas, y guías UpToDate, los cuales serían extraídos y evaluados para su posible inclusión en esta evaluación. Adicionalmente se revisarán documentos de entes y agencias reguladoras de medicamentos a nivel internacional.



IV. RESULTADOS

Tras la búsqueda se encontró evidencia científica y documentos de entes reguladoras acerca de la eficacia y seguridad de Rivaroxaban para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico y respuesta inadecuada a warfarina.

Flujograma de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se encontró evidencia en guías de práctica clínica (CADTH, 2012, NICE 2012, SMC 2013), revisiones sistemáticas con meta-análisis (ej.: Miller et al., 2012, Bruins Slot y Berge, 2013) acerca de la eficacia y seguridad de Rivaroxaban para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular. Se encontró que las recomendaciones y conclusiones se encuentran sustentadas en un único ensayo clínico aleatorizado fase III, el estudio ROCKET-AF de Patel et al., 2011, por lo que solo se describirá dicho estudio en detalle en el presente Dictamen.

Sin embargo, se encontraron asimismo una serie de publicaciones en revistas internacionales y documentos de entidades reguladoras internacionales en los que se cuestionó la validez del ROCKET-AF y por consecuencia, de la eficacia y seguridad de rivaroxaban. Por tal motivo, estos documentos se revisaron y describieron en la presente evaluación de tecnología sanitaria.

Estudios Primarios:

- Patel et al., 2011 (ROCKET AF): ensayo clínico aleatorizado fase III y estudio pivotal de Rivaroxaban

Documentos de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de E.E.U.U.

- Carta de Advertencia regulatoria a la compañía *HemoSense Corporation*, 4 de octubre 2005
- Comunicado reiterativo de Advertencia, 5 de diciembre 2014: "Alere San Diego Inc., Alere INRatio and INRatio2 PT/INR Monitor System (Professional and Prescription Home Use) – Falsely Low INR Test Results"

Documentos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

- Reporte de Evaluación: Xarelto, Procedimiento No. EMEA/H/C/000944/LEG-037, 5 de febrero 2016

Publicaciones de Revistas Internacionales

- Revista Británica *British Journal of Medicine* (BMJ), 3 de febrero 2016 – "Rivaroxaban; can we trust the evidence?"
- Revista Británica *New England Journal of Medicine* (NEJM), 25 de febrero 2016: "Point-of-Care Warfarin Monitoring in the ROCKET AF Trial"

B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA

i. Estudios Primarios

Patel et al.,2011 (ROCKET-AF) (3) - El estudio "*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*" (ROCKET-AF) es un estudio comparativo con el NOAC warfarina en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular para la prevención de ACV y embolia sistémica. El estudio fue patrocinado por Bayer y Johnson & Johnson Pharmaceuticals.

En este ensayo clínico aleatorizado, de no-inferioridad, multicéntrico, doble-ciego y *double-dummy*, se incluyeron 14,264 pacientes de 1,178 hospitales en 45 países reclutados entre diciembre del 2006 y junio del 2009. Los pacientes se aleatorizaron en un ratio 1:1 en los siguientes grupos de comparación: a) rivaroxaban en una única dosis diaria de 20 mg (15 mg/día en pacientes con Cr 30- 49ml/min) o b) warfarina (ajustada a un INR comprendido entre 2 y 3). En ambos grupos los pacientes recibieron un placebo adicional; en el grupo de warfarina se requerían controles sanguíneos periódicamente mediante la medición de valores INR, por lo que también se asignó un placebo en el grupo rivaroxaban para mantener el cegamiento de la distribución de la intervención. Aproximadamente el 60% de los pacientes del grupo warfarina ya había venido recibiendo warfarina antes del estudio. El tiempo promedio en intervalo terapéutico fue del 55%.

Los criterios de inclusión admitieron al estudio a pacientes con FA persistente y poco frecuente documentada en al menos dos episodios y criterios de riesgo embólico moderado o alto, determinado por el antecedente de embolia previa o una puntuación CHADS₂ de riesgo de ACV mayor a 2. El número de pacientes sin embolia previa y no más de dos criterios de riesgo se limitó al 10% de la población seleccionada, y el 54% de los enfermos habían sufrido ya algún episodio embólico. Por lo tanto, la población incluida en este estudio es de alto riesgo, con una puntuación promedio de la escala CHADS₂ de 3,5 puntos. Los criterios de exclusión de los pacientes fueron prótesis valvulares, hemorragias activas o antecedentes de hemorragia, ACV en los 14 días previos, tratamiento con doble antiagregación o ácido acetilsalicílico en dosis > 100mg/día, hemoglobina < 10mg/dl y cifras de aclaramiento de creatinina < 30ml/min.

El objetivo principal de eficacia fue una variable compuesta de ACV (isquémico o hemorrágico) y embolia sistémica por cualquier causa. Los objetivos secundarios incluyeron la combinación de ACV, embolia sistémica o muerte por causas cardiovasculares; la combinación de ACV, embolia sistémica, muerte por causas cardiovasculares o infarto al miocardio; o cualquiera de los componentes adicionales individuales. El principal objetivo de seguridad fue una variable combinada de eventos de sangrado mayores y no-mayores clínicamente relevantes.



La meta principal del estudio fue determinar la no-inferioridad de rivaroxaban sobre warfarina para la prevención del ACV y o embolia del sistema nervioso central en la población tratada por protocolo. Se estableció que, para alcanzar este objetivo, el límite superior del intervalo de confianza del *Hazard Ratio* HR de rivaroxaban en comparación a warfarina debía ser menor a 1.46. De alcanzar el objetivo principal, se planeó realizar un análisis de superioridad en esta población para el análisis de seguridad durante el tratamiento. La población tratada por protocolo involucró a pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio, no se reportaron violaciones importantes al protocolo y tenían datos de seguimiento estando en tratamiento hasta al menos 2 días antes de la presentación clínica de alguno de los componentes del objetivo principal de eficacia (n = 14,054).

Adicionalmente, se planeó realizar un análisis de no-inferioridad y de superioridad para la población por intención a tratar, es decir, todos los pacientes aleatorizados a cualquiera de los grupos de tratamiento. Finalmente, se realizó un análisis post-hoc en la población por intención a tratar de los eventos que ocurrieron durante el fin del estudio en transición con el tratamiento etiqueta-abierto con agentes anticoagulantes convencionales.

La mediana de seguimiento fue de 707 días; la tasa de abandono del tratamiento asignado a lo largo del estudio fue del 22% y la duración mediana del tratamiento, 590 días. Los resultados de los análisis de eficacia y seguridad se dividieron en la población analizada por protocolo (PPP) e intención a tratar (ITT).

En el análisis por intención de tratar no se observaron diferencias en el objetivo de eficacia ACV y embolia sistémica, observando eventos ocurridos en 269 pacientes en el grupo de rivaroxaban (2,1% al año) y 306 en los del grupo de warfarina (2,4% al año) (HR 0.88; 95%CI, 0.74 a 1.03; p < 0.001 para no-inferioridad y p = 0.12 para superioridad.). En la misma población ITT, la incidencia anual de ACV o embolia sistémica durante el tratamiento fue del 1,7% en el grupo de rivaroxaban y el 2,2% en el grupo de warfarina, siendo estadísticamente significativo (p < 0,02). Después de suspenderse el tratamiento, la incidencia anual de ACV o embolias fue similar en ambos grupos: el 4,7% al año para rivaroxaban (eventos en 81 pacientes) y el 4,3% al año para warfarina (eventos en 66 pacientes), más esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,58).

Seguidamente, en la población analizada por protocolo, el evento objetivo de ACV o embolia sistémica ocurrió en 188 pacientes en el grupo de rivaroxaban (1.7% al año) y 241 en pacientes del grupo de warfarina (2.2% al año) y un *Hazard Ratio* (HR) de 0.79 (95% CI 0.66 – 0.96) siendo este resultado estadísticamente significativo (p < 0,001). Es en base a este resultado que los autores declaran la no-inferioridad de rivaroxaban sobre warfarina para el desenlace desarrollo de eventos embólicos. Al haber alcanzado el objetivo principal, se realizó el análisis de seguridad en esta misma población,

evidenciando 189 eventos del desenlace primario ACV que ocurrieron en el grupo de rivaroxaban (1.7% al año) y 243 pacientes en el grupo warfarina (2.2% al año). El HR fue de 0.79 (95% CI 0.6 – 0.95) siendo este resultado estadísticamente significativo para superioridad ($p=0.01$).

Con respecto a los desenlaces de seguridad, las hemorragias graves y las no graves, pero clínicamente relevantes se observaron en el 14,9% al año (1475 pacientes con eventos observados) en el grupo de rivaroxaban y en el 14,5% al año (1449 pacientes con eventos observados) en el grupo de warfarina, sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo (HR 1.03; 95% CI 0.96 a 1.11; $p=0,44$). La incidencia de hemorragias intracraneales fue ligeramente menor para rivaroxaban (0,5%) que para warfarina (0,7%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (HR 0.67; 95% CI 0.47 a 0.93; $p=0,02$). Las hemorragias mayores de origen gastrointestinal fueron más comunes en el grupo de rivaroxaban (3.2%; 224 eventos de sangrado) que en el de warfarina (2.2%; 154 eventos de sangrado), siendo este resultado estadísticamente significativo ($p<0.001$).

En conclusión, en este estudio los resultados muestran que rivaroxaban fue no-inferior a la warfarina en la prevención de ACV embólico o embolia sistémica. Debemos resaltar que los resultados de los estudios de no-inferioridad no se deben interpretar como resultados de un estudio de superioridad, en el que se demuestra mayor eficacia y seguridad de un medicamento frente al comparador. En su lugar, lo único que indican es que la intervención (rivaroxaban) es peor que el comparador (warfarina) pero dentro de un margen clínicamente aceptable.

Cabe mencionar, que aun habiéndose evidenciado no-inferioridad frente a warfarina con respecto a eficacia y seguridad, este ensayo clínico pivotal ha sido cuestionado seriamente por la comunidad científica, académica y médica a nivel internacional debido al uso de los dispositivos defectuosos en el grupo control de warfarina. Por esta razón, se recabaron los documentos que alzaron los cuestionamientos y se describieron a continuación.

ii. Documentos de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de E.E.U.U.

- **Carta de Advertencia regulatoria de la FDA a la compañía *HemoSense Corporation*, 4 de octubre 2005 (5)**

Esta carta es la primera advertencia por parte de la FDA dirigida a la empresa *HemoSense Corporation*, productora de los dispositivos llamados *INRatio and INRatio 2PT/INR Monitor System* y *INRatio Test Strips*, que miden el tiempo de coagulación en sangre del paciente (tiempo de protrombina). Los resultados del tiempo de protrombina de un paciente son medidos con el test de Ratio Internacional Normalizado (INR) usando estos dispositivos tanto por profesionales de salud como por los mismos pacientes.

La implicancia de esta carta en el presente Dictamen, es el hecho que dichos dispositivos fueron usados durante en el ensayo clínico pivotal de rivaroxaban ROCKET-AF del año 2011 para la medición del tiempo de coagulación en sangre del grupo de warfarina. En la carta, se hace un llamado de atención a HemoSense por no haber investigado los resultados de lecturas muy altas y muy bajas generadas por el dispositivo, que fueron clínica y significativamente erróneas tras la inspección que realizó la FDA en las instalaciones del mismo *HemoSense*.

Así, esta carta evidencia que ya en el 2005, la compañía fabricante de los dispositivos *INRatio*, había recibido una llamada de atención por parte de la FDA y tenía conocimiento de las fallas en algunos lotes de su producto, los cuales fueron aun así vendidos (cerca de 3000 unidades) a los investigadores del estudio ROCKET-AF durante su realización entre los años 2006 y 2009.

Una lectura incorrecta del valor INR por parte del dispositivo, tendría un efecto directo en la seguridad del paciente ya que el propósito de la medición del tiempo de coagulación en sangre es ajustar la dosis del anticoagulante. Un valor de INR muy bajo, indica que el paciente será más propenso a desarrollar coágulos y derrame cerebral. Un valor de INR muy alto, indica que el paciente será más propenso a sangrar excesivamente. Así, una lectura incorrecta del valor INR, resultaría en una dosificación inapropiada del anticoagulante y por ende un control inadecuado de la coagulación, poniendo al paciente en riesgo de lesiones graves e incluso de muerte.

- **Comunicado reiterativo de Advertencia de la FDA a la compañía Alere San Diego Inc., 5 de diciembre 2014** – “Alere San Diego Inc., Alere INRatio and INRatio2 PT/INR Monitor System (Professional and Prescription Home Use) – Falsely Low INR Test Results (6)

Seguidamente, se encontró este documento emitido también por la FDA en diciembre del 2014, que consiste en una advertencia clase I (el tipo más serio de las advertencias emitidas por la FDA) que involucra que el uso de un producto determinado puede causar serios problemas de salud o muerte para los individuos que lo empleen. La advertencia estuvo dirigida a la compañía Alere San Diego Inc. (anteriormente llamada HemoSense), manufacturadora de los dispositivos *INRatio and INRatio 2PT/INR Monitor System y INRatio Test Strips*, para la medición del tiempo de coagulación en sangre.

La razón de la reiteración de esta advertencia se debió a que la FDA recibió 18,924 quejas de los usuarios (tanto pacientes como investigadores) acerca del dispositivo *INRatio Test Strips* entre los años 2013 y 2014, con lo que la FDA encontró que los *INRatio Monitor and INRatio2 Monitor y INRatio Test Strips* habrían estado errados en sus lecturas de tiempo de protrombina (coagulación). Cabe recordar que la FDA ya había generado una carta de advertencia a esta misma compañía fabricante de los dispositivos (anteriormente HemoSense) en el año 2005. Así, en este comunicado, se



advierte nuevamente que las lecturas provistas por el dispositivo INR podrían haber sido más bajas que los resultados obtenidos por los métodos de un laboratorio convencional. Asimismo, se habrían obtenido resultados incorrectos especialmente en pacientes con ciertas condiciones de predisposición a mayores eventos de sangrado como anemia, niveles de fibrina elevados, sangrado inusual o contusiones.

En esta advertencia, las diferentes presentaciones y lotes del producto en cuestión se detallaron y se listaron a continuación:

Producto	Número de Lote	Descripción
INRatio Test Strips	0100071	Alere INRatio PT/INR Test Strips, Box of 12
	0100139	Alere INRatio PT/INR Test Strips, Box of 48
INRatio Monitors	0100004	Alere INRatio PT/INR System Professional
	0100007	INRatio Prothrombin Time (PT) Monitoring System
INRatio2 Monitors	0200431	Alere INRatio 2PT/INR Professional Testing System
	0200432	Alere INRatio PT/INR Home Monitoring System
	55128A	Alere INRatio PT/INR Professional Monitoring System
	55130	Alere INRatio PT/INR Monitor



Tal como se mencionó en la carta del año 2005 descrita anteriormente, algunos lotes de dichos dispositivos fueron usados para el ensayo clínico pivotal de rivaroxaban ROCKET-AF del año 2011. Debido a que este dispositivo midió el tiempo de coagulación para el ajuste de la dosis del anticoagulante comparador warfarina (uno de los brazos de intervención del ensayo clínico), una lectura incorrecta del INR afectaría directamente la dosis de administración de warfarina causando posibles eventos adversos severos y sobretodo, sesgando los resultados globales del estudio. La descripción exhaustiva de este evento se describe a continuación en la publicación de la revista británica *British Journal of Medicine* (BMJ).

iii. Publicaciones de Revistas Internacionales

- **Revista Británica *British Journal of Medicine* (BMJ), 3 de febrero 2016 – “Rivaroxaban; can we trust the evidence?” (6)**

Este artículo reporta la investigación que la BMJ realizó acerca del uso de los dispositivos defectuosos *INRatio* en el ensayo clínico pivotal de Rivaroxaban ROCKET-AF publicado por el *New England Journal of Medicine* (NEJM) en el 2011.

El artículo reporta que doctores e investigadores a nivel internacional, instaron a que se realice una investigación y análisis independiente del estudio ROCKET-AF. El principal problema que presentó este estudio fue con respecto al desenlace de seguridad (eventos de sangrado). El estudio concluyó no haber encontrado diferencias significativas entre los grupos de comparación rivaroxaban y warfarina para riesgo de sangrado y hemorragias. Sin embargo, debido al uso de dispositivos fallidos en el grupo de warfarina, el resultado de este desenlace habría esta sesgado.

La BMJ reporta que, a comienzos del 2015, su grupo de investigación encontró que el dispositivo de Relación Normalizada Internacional (INR) de la compañía Alere San Diego Inc., había sido observado y la compañía había recibido una advertencia seria por parte de la FDA clase I en diciembre del 2014. Los autores del artículo explican que al haberse producido defectos en los dispositivos INR, los valores obtenidos fueron más bajos que lo correspondiente en varios pacientes del grupo de warfarina. Por lo tanto, al emitir valores más bajos, esto podría haber llevado a los investigadores a dar una dosis demasiado alta en este grupo de warfarina, aumentando así el riesgo de sangrado en el mismo y favoreciendo, por ende, al grupo de rivaroxaban al dar una impresión sesgada de mayor seguridad (menos eventos de sangrado).

Seguidamente, el artículo reporta que posteriormente, en abril del 2015, la BMJ tomó contacto con la Agencia de Medicamentos Europea (EMA) y la FDA con respecto al caso, tras lo cual ambos alegaron que ninguno tenía conocimiento que los dispositivos en cuestión habían sido usados para el estudio ROCKET-AF. Asimismo, en setiembre del mismo año, la BMJ contactó a los investigadores autores del estudio publicado, entre los cuales se encontraban representantes de los laboratorios Bayer, Johnson & Johnson, y el Instituto de Investigación Clínica Duke. Sin embargo, solo un corresponsal de Johnson & Johnson declaró que ninguno de ellos había tenido conocimiento de la advertencia emitida por la FDA.

Esta publicación menciona que actualmente, la documentación regulatoria publicada acerca de dispositivos usados no solo para el estudio de rivaroxaban sino para cualquiera de los de la nueva generación de anticoagulantes, es escasa. Curiosamente, en ninguno de los estudios pivotaes fase III de la nueva generación de anticoagulantes orales (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban) se menciona cuál fue el dispositivo diagnóstico de medición que se empleó. Así, la BMJ tomó conocimiento del uso del dispositivo INR en el ROCKET-AF únicamente tras la revisión espontánea de documentación regulatoria europea en abril del 2015. El ex dirigente y miembro de la División de Productos Farmacéuticos Cardiovasculares y Renales de la FDA, el Dr. Thomas Marciniak, opinó que la NEJM (revista que publicó todos los estudios pivotaes mencionados) debería rectificar la información brindada por los investigadores de los estudios y exigir que los dispositivos de medición estén claramente especificados e identificados en la sección metodológica de cada artículo publicado.



Además, el Dr. Marciniak agregó para la BMJ, que él “no se fiaría de ningún resultado de análisis secundarios del ROCKET-AF realizado por el Instituto Duke, laboratorios Johnson & Johnson, o incluso la FDA”, y que además sería necesario que “se publiquen las bases de datos completas como única solución para obtener un análisis verdaderamente libre de sesgo”. El Dr. Harlan Krumholz, profesor de medicina (cardiología) y director del *Center for Outcomes Research and Evaluation* de la Universidad de Yale, reportó a la BMJ que el “ROCKET-AF debe ser considerado de validez parcialmente incierta hasta que se pueda realizar una revisión más exhaustiva”. Asimismo, declaró que se debe hacer una investigación por un grupo de expertos independientes a los autores para determinar a la brevedad posible si hay razones para retirar las acusaciones que se han hecho a la fecha”.

Finalmente, la EMA respondió a la BMJ que ellos han solicitado a los laboratorios Bayer y Johnson&Johnson, se vuelvan a realizar los análisis y que considerarán asimismo cualquier análisis realizado por el Instituto Duke. Los resultados de estos análisis de respuesta se describirán más adelante en este documento.

- **Revista Británica *New England Journal of Medicine* (NEJM), 25 de febrero 2016**
– “Point-of-Care Warfarin Monitoring in the ROCKET AF Trial” (7).

En respuesta a las alegaciones hechas con respecto a la validez del ROCKET-AF, se encontró también una carta al editor de la revista NEJM (que publicó el estudio) por parte del investigador principal del mismo ROCKET-AF, Manesh R. Patel del Instituto de Investigación Clínica Duke.

El investigador manifiesta que fue recién en octubre de 2015 (cuatro años después de la realización del ROCKET-AF) que el comité ejecutivo del estudio en cuestión fue notificado por Alere San Diego Inc., que los lotes de los dispositivos INR defectuosos formaron parte de los usados en su estudio. Con el fin de estimar el posible efecto causado por dichos dispositivos en la generación de mayores eventos de sangrado en el grupo de warfarina, su grupo de investigación realizó una serie de análisis post-hoc (secundarios) con la misma base de datos del ROCKET-AF, los cuales fueron encontrados en el anexo suplementario (8) de la carta.

La estrategia de análisis de los investigadores del ROCKET-AF fue la selección y comparación de resultados de dos grupos de pacientes; con y sin condiciones de predisposición a desarrollar eventos de sangrado. Las condiciones específicas de predisposición a sangrado incluyeron niveles anormales de hematocritos, niveles elevados de fibrina, anemia, desarrollo inusual de hematomas entre otros (con lo cual constituye el 31% de la población total). Las definiciones de los desenlaces a reportar se mantuvieron iguales que en estudio original.

Patel reporta que los resultados del análisis post-hoc primario para los desenlaces de eficacia y seguridad en el sub-grupo de pacientes sin condiciones de predisposición, fue

consistente con los resultados del estudio original, en el que rivaroxaban se declaró no inferior a warfarina para la prevención de ACV y embolia sistémica, además de mostrar tasas similares (más bajas) de hemorragias fatales e intracraneales en comparación con warfarina. Para el sub-grupo de pacientes con condiciones de predisposición, se observó que desarrollaron mayor cantidad de hemorragias tanto en el brazo de rivaroxaban como en el de warfarina en comparación con los resultados originales. Además, se observó que, en este subgrupo, hubo una ligera mayor proporción de eventos de sangrado en el brazo de rivaroxaban (600 eventos) versus warfarina (588 eventos), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (HR 1.02 95%CI (0.91-1.14); $p=0.04$). Con este resultado, entre otros análisis de sensibilidad, Patel establece que no hay sustento que apoya la hipótesis que el defecto de los dispositivos condujo a un incremento del riesgo de sangrado en el grupo control warfarina y que por ende no se produjo un efecto clínicamente significativo en los desenlaces primarios de eficacia y seguridad del estudio original.

Es importante recalcar que los análisis por sub-grupos presentan limitaciones metodológicas en su diseño, que no reemplazan ni enmiendan los errores de los resultados de un ensayo clínico aleatorizado. Por un lado, los investigadores defendieron que esta estrategia de análisis se realizó debido a la afirmación de los fabricantes que los dispositivos defectuosos habrían afectado únicamente a pacientes con mayor predisposición a sangrado. Sin embargo, no existe a la fecha una justificación para sustentar esta afirmación. Por otro lado, específicamente con respecto a la metodología de los análisis por sub-grupos, existe una limitación severa ya que se ha introducido un sesgo de selección al identificar y excluir específicamente a una población con características determinadas. La selección intencional de grupos específicos deja de lado el beneficio que otorga la aleatorización de participantes de un ensayo clínico aleatorizado (ECA). Una de las ventajas que brinda el proceso de aleatorización de un ECA es que las variables de confusión sean controladas y distribuidas en igual probabilidad entre todos los participantes en todos los brazos del ensayo clínico, reduciendo así factores externos que puedan interferir con el verdadero efecto de la intervención. Así, al seleccionar intencionalmente el 31% de la población original para fines de comparación, los resultados de estos análisis por sub-grupos tienen el mismo nivel de evidencia que un estudio observacional en el que se pierde la aleatorización y las diferencias observadas entre los grupos de comparación pueden deberse en gran parte a la influencia de otros factores externos.

Este tipo de análisis puede ser considerado únicamente como exploratorio ya que solo nos permite hipotetizar acerca de posibles factores que merecen ser evaluados más concretamente en nuevos ensayos clínicos mediante comparaciones directas en esa misma población. Por lo tanto, la realización de los mismos no cambia el hecho que existió un defecto en los dispositivos de medición INR empleados durante el ROCKET-AF, además estar basados en la asunción que los valores INR solo afectaron a los pacientes con ciertas condiciones, lo cual es incierto y no ha sido comprobado a la fecha.



iv. Documentos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

- **Reporte de Evaluación: Xarelto, Procedimiento No. EMEA/H/C/000944/LEG-037, 5 de febrero 2016 (9)**

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), también respondió tras la solicitud del *Marketing Authorization-Holder* (MAH) de Xarelto® en un extenso reporte para la clarificación de dudas acerca del uso del dispositivo *INRatio* en el estudio ROCKET-AF. En este reporte se brindaron, entre varias aclaraciones, los detalles de los análisis secundarios de sensibilidad del estudio ROCKET-AF realizado por el laboratorio fabricante Bayer.


El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA concluyó que por un defecto con la Relación Normalizada Internacional (INR) tras la revisión de los análisis de sensibilidad realizados por Bayer, las mediciones incorrectas obtenidas con el aparato defectuoso tuvieron sólo un efecto aislado sobre los resultados del estudio, por lo que la seguridad de rivaroxaban no fue comprometida. Por lo tanto, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo de Xarelto® en pacientes con fibrilación auricular no valvular se mantiene sin cambios, y el medicamento puede seguir utilizándose como antes, de acuerdo con la información de prescripción actual.

Tras la revisión por nuestro grupo evaluador de los resultados de este reporte, se encontró que la estrategia de análisis fue la selección y exclusión de un subgrupo de pacientes con condiciones de predisposición a desarrollar eventos de sangrado (aproximadamente el 31% de la población total) y realizar tres análisis de sensibilidad para resultados de eficacia y seguridad (tal como lo hizo Patel et al. en la carta al NEJM descrita anteriormente). Los resultados revelaron que, de los tres análisis, se observaron cambios pequeños en los efectos (Hazard Ratios) de los grupos de rivaroxaban y warfarina en comparación con los análisis originales. Sin embargo, como se señaló en el análisis post-hoc de Patel la estrategia de análisis realizada presenta una limitación metodológica severa en su diseño con lo cual estos análisis poseen el mismo nivel de evidencia que un estudio observacional. El análisis puede ser considerado únicamente como exploratorio y no cambia el hecho que existió un defecto en los dispositivos de medición INR empleados.





V. DISCUSION

La presente evaluación de tecnología sanitaria expone la evidencia encontrada acerca de la eficacia y seguridad de rivaroxaban para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico y respuesta inadecuada a warfarina. Tras la búsqueda, se encontró que existen recomendaciones en guías de práctica clínica actualizadas de grandes grupos evaluadores internacionales como la CADTH 2012, la NICE 2012, y la SMC 2013 en las que se aprueba y recomienda el uso de rivaroxaban para la prevención de ACV y embolia sistémica. También existen revisiones sistemáticas con meta-análisis (ej.: Miller et al., 2012, Bruins et al., 2013) cuyos resultados sugieren que rivaroxaban es un tratamiento seguro y eficaz para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico.



Se encontró que, tras la revisión individual de cada estudio, las recomendaciones de las guías y las conclusiones de los estudios se encuentran sustentadas en un único ensayo clínico aleatorizado fase III, el estudio ROCKET-AF de Patel et al., 2011. Sin embargo, en febrero del presente año, un artículo en la revista británica BMJ publicó que las comunidades médica y científica a nivel internacional han cuestionado este estudio y sus respectivos resultados seriamente. Debido al uso de dispositivos defectuosos en el grupo control de warfarina, el resultado de los desenlaces de seguridad y eficacia de este estudio habrían sido comprometidos. Así, al haberse producido un error importante en los resultados del estudio pivotal, y siendo este la evidencia principal de las revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica realizadas en años posteriores al ROCKET-AF, la validez de las recomendaciones y conclusiones de todos los estudios posteriores queda seriamente cuestionada. Por lo tanto, dichas recomendaciones y conclusiones, no se tomaron en cuenta dado que fueron elaboradas sin tener conocimiento del cuestionamiento surgido recientemente.



Cabe mencionar que también se encontraron cartas y reportes con análisis de resultados secundarios del ROCKET-AF en respuesta a las solicitudes de aclaración y alegaciones hechas a la EMA, NEJM y laboratorios Bayer. Sin embargo, tras una revisión de los mismos, se evidenció que se tratan de análisis por sub-grupos de menor nivel de evidencia que un ensayo clínico aleatorizado debido a las limitaciones metodológicas de sus diseños. Adicionalmente, al no haberse publicado datos de validez de sensibilidad y especificidad de los dispositivos usados en el estudio pivotal, no es posible estimar la magnitud del error causado por los mismos. Es responsabilidad de la compañía fabricante (Alere San Diego Inc.) realizar y publicar estos análisis de sensibilidad y especificidad de sus dispositivos, ya que esta sería la única manera de levantar las dudas acerca del verdadero efecto que ocasionaron en el estudio.

De esta manera, dado el serio cuestionamiento presentado de los resultados del ROCKET-AF, ya no es posible afirmar que el medicamento rivaroxaban es no-inferior

que su similar warfarina. Por lo tanto, la evidencia encontrada no es suficiente para establecer de manera sólida y consistente que los beneficios de rivaroxaban superan a los riesgos frente al uso de la terapia con warfarina en el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no-valvular y alto riesgo tromboembólico para la prevención de ACV y embolia sistémica.



VI. CONCLUSIONES

- La presente evaluación de tecnología sanitaria recaba la evidencia encontrada acerca de la eficacia y seguridad del fármaco rivaroxaban para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico y respuesta inadecuada a warfarina.
- Se encontró evidencia en guías de práctica clínica actuales de grandes grupos evaluadores internacionales en las que se aprueba y recomienda el uso de rivaroxaban para la prevención de accidentes cerebrovasculares (ACV) y embolia sistémica, así como y revisiones sistemáticas con meta-análisis cuyos resultados sugieren que rivaroxaban es un tratamiento seguro y eficaz para el tratamiento de la población de nuestra pregunta PICO. Toda esta evidencia está basada en los resultados obtenidos por el ensayo clínico aleatorizado fase III, ROCKET-AF de Patel et al., 2011, el cual fue el estudio pivotal de rivaroxaban en el que se muestra que fue no-inferior a su similar warfarina.
- Sin embargo, el estudio ROCKET-AF ha sido seriamente cuestionado a nivel internacional debido al uso de dispositivos defectuosos en el grupo comparador warfarina, lo cual habría sesgado los resultados del estudio. Al haberse producido un error en los resultados del estudio pivotal, y siendo este estudio, el único sustento de las revisiones sistemáticas y guías de práctica clínicas realizadas en años posteriores al ROCKET-AF, la validez de las recomendaciones y conclusiones de toda la evidencia basada en este estudio es muy cuestionable.
- A pesar de haberse encontrado análisis de resultados por sub-grupos del ROCKET-AF se concluyó que estos análisis contienen severas limitaciones metodológicas en sus diseños y no constituyen suficiente evidencia para reafirmar la no-inferioridad de rivaroxaban sobre warfarina ni para establecer que los beneficios superan a los riesgos en la prevención de ACV y embolia sistémica para pacientes con fibrilación auricular no-valvular. Su aprobación de uso debiera postergarse hasta que nueva información levante las observaciones encontradas.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de rivaroxaban para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular de alto riesgo tromboembólico y respuesta inadecuada a warfarina.



VII. RECOMENDACIONES

El equipo evaluador estará atento a que se levanten los cuestionamientos de los resultados del estudio ROCKET-AF, así como a la publicación de análisis de sensibilidad y especificidad de los dispositivos de medición INR procedente de la compañía Alere San Diego Inc. que esclarezcan las dudas acerca de la magnitud del efecto de dichos dispositivos en la población de interés.

Asimismo, el equipo evaluador se mantiene en actitud de espera a la aparición de nueva evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados fase III, de buena calidad metodológica que aporte información sólida y consistente acerca de la eficacia y seguridad de rivaroxaban frente a warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular, de alto riesgo tromboembólico y respuesta inadecuada a warfarina.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bruins, Karsten MH y Berge, Eivind. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic*. 2013, 8.
2. Samama, Meyer Michel. The mechanism of action of rivaroxaban - an oral, direct Factor Xa inhibitor - compared with other anticoagulants. *Thrombosis Research*. 2011, Vol. 127, págs. 497-504.
3. Patel, Manesh R, y otros. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 8 de Setiembre de 2011, Vol. 365, 10, págs. 883-91.
4. Administración de Drogas y Alimentos. Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations. *HemoSense Corporation 04-Oct-05*. [En línea] Octubre de 2005. [Citado el: 05 de Abril de 2016.] <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2005/ucm075594.htm>.
5. Administración de Drogas y Alimentos . "Alere San Diego Inc., Alere INRatio and INRatio2 PT/INR Monitor System (Professional and Prescription Home Use) – Falsely Low INR Test Results" . [En línea] 5 de Diciembre de 2015. <http://www.fda.gov/medicaldevices/safety/listofrecalls/ucm429496.htm>.
6. Cohen, Deborah. Rivaroxaban: can we trust the evidence? *British Medical Journal*. 3 de February de 2016.
7. Patel, Manesh R, Hellkamp, Anne S y Fox, Keith A. Point-of-Care Warfarin Monitoring in the ROCKET AF Trial. *The New England Journal of Medicine*. 25 de Febrero de 2016.
8. Patel, M R, Hellkamp, A S y Fox, K AA. Supplementary Appendix. *Point-of-Care Warfarin Monitoring in the ROCKET AF Trial*. [En línea] 5 de Febrero de 2016. [Citado el: 15 de Abril de 2016.] http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMc1515842/suppl_file/nejmc1515842_appendix.pdf.
9. Agencia Europea de Medicamentos. Assessment report: Xarelto. *International non-proprietary name: rivaroxaban*. [En línea] EMEA/H/C/000944/LEG-037. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500201726.pdf.
10. Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud. CDEC Final Recommendation: Rivaroxaban. Indication: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. 19 de Abril de 2012, págs. 1-6.



11. Instituto Nacional de Cuidado y Excelencia en Salud. Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. *Technology appraisal guidance*. 23 de Mayo de 2012.
12. Scottish Medicines Consortium. Rivaroxaban 15mg and 20mg film-coated tablets (Xarelto). 08 de Febrero de 2013, 852/13.

