

Nota Técnica 19064

Data de criação: 06/10/2020 10:06:04

Data de conclusão: 06/10/2020 10:09:30

Paciente

Idade:

62 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Entre-Ijuís/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

1ª Vara Federal de Santo Ângelo

Diagnóstico

Diagnóstico:

I10 Hipertensão essencial (primária); I50 Insuficiência cardíaca; E66 Obesidade; I48 Flutter e fibrilação atrial e Z95 Presença de implantes e enxertos cardíacos e vasculares.

CID:

I48 - Flutter e fibrilação atrial

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Laudo médico do prescriptor e cópia de prontuário médico de internação hospitalar.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

RIVAROXABANA

Via de administração:

ORAL

Posologia:

Rivaroxabana 20mg, 1 comprimido ao dia contínuo.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

RIVAROXABANA

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Varfarina.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Sim, existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

RIVAROXABANA

Laboratório:

EMS S/A

Marca Comercial:

-

Apresentação:

RIVAROXABANA 20 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC OPC X 14

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

54,72

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

RIVAROXABANA

Dose Diária Recomendada:

20mg/dia (1cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

RIVAROXABANA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A rivaroxabana é um dos exemplares comercialmente disponíveis da classe dos DOACS, e atua inibindo o fator Xa da cascata de coagulação, culminando com efeito anticoagulante. Promove, em última análise, prevenção de eventos tromboembólicos mas aumento do risco de sangramento (6,8,9). Esta medicação tem como um dos benefícios a ausência da necessidade de monitoração dos seus níveis terapêuticos através de exames laboratoriais periódicos, já que os níveis séricos da medicação são previsíveis para doses fixas (10), ao contrário do que ocorre com a varfarina, que necessita de monitoração periódica dos níveis séricos do tempo de protrombina para possibilitar o ajuste da dose da medicação para o melhor benefício anticoagulante e menor risco de sangramento (1,8,10).

O principal estudo que avaliou o uso da rivaroxabana na prevenção de eventos tromboembólicos (sendo o principal deles o AVC) em pacientes com FA é o ensaio clínico randomizado ROCKET-AF. É um estudo multicêntrico (com pacientes de 45 países), duplo-cego, de não inferioridade, que randomizou 14.264 com FA e com risco aumentado de eventos tromboembólicos para receber varfarina ou rivaroxabana (nas doses de 20 mg para os pacientes com função renal normal ou 15 mg para os pacientes com insuficiência renal). O desfecho primário foi AVC ou outros eventos tromboembólicos. Após uma mediana de seguimento de 707 dias, na análise por intenção de tratar (todos os pacientes randomizados tiveram seus desfechos analisados para o grupo para o qual foram alocados inicialmente, independentemente da necessidade da suspensão ou troca da medicação durante o seguimento), o desfecho primário aconteceu em 269 pacientes do grupo rivaroxabana (2,1% ao ano) contra 306 pacientes no grupo varfarina (2,4% ao ano), sendo comprovada a não

inferioridade da rivaroxabana em relação à varfarina (hazard ratio, HR, de 0,88; intervalo de confiança 95%, IC95%, variando entre 0,74 a 1,03, $P < 0,001$ para não-inferioridade); porém não foi demonstrado benefício estatisticamente significativo para algum dos fármacos ($P = 0,12$ para superioridade) (6).

Com relação ao desfecho de segurança de sangramentos maiores e menores, ocorreram em 1.475 pacientes no grupo rivaroxabana (14,9% ao ano) e em 1.449 pacientes no grupo varfarina (14,5% ao ano) (HR 1,03; IC95% 0,96 a 1,11 $P = 0,44$). Entretanto, foi demonstrada uma menor incidência de sangramentos intracranianos no grupo rivaroxabana (0,5% vs. 0,7%, $P = 0,02$) e sangramento fatal (0,2% vs 0,5%, $P = 0,003$), apesar de ambos se tratarem de desfechos raros. Quanto à mortalidade, também não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, havendo 208 óbitos (1,9% ao ano) no grupo rivaroxabana e 250 óbitos no grupo varfarina (2,2% ao ano) (HR 0,85; IC95% 0,70 a 1,02) (6).

Revisão sistemática com metanálise de estudos de mundo real demonstra que, comparado à varfarina, a rivaroxabana apresenta uma incidência semelhante de AVC ou eventos tromboembólicos (HR 0,89; IC95% 0,76 a 1,04), menor incidência de sangramento intracraniano (HR 0,64; IC95% 0,47 a 0,86), porém maior incidência de sangramento gastrointestinal (HR, 1,24; IC95%, 1,08 a 1,41. Não houve diferença significativa na mortalidade com o uso da rivaroxabana comparada à varfarina (11).

Com base em evidências de robusto ensaio clínico e metanálise de estudos de mundo real, conclui-se que a rivaroxabana comprova sua não inferioridade mas não demonstra superioridade estatisticamente significativa à varfarina na diminuição do risco de AVC ou outros eventos tromboembólicos, e apresenta risco de sangramento semelhante. Ressalta-se que, no Brasil, não estão disponíveis no momento antídotos para a rivaroxabana no caso de sangramento atribuído à medicação; enquanto que com a varfarina a administração de vitamina K em sangramentos leves e de plasma fresco congelado em sangramentos graves pode reverter o efeito anticoagulante da medicação (12,13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Desfavorável

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Conforme as evidências científicas disponíveis, a rivaroxabana não demonstrou superioridade significativa à varfarina, tanto na prevenção de eventos tromboembólicos ou no menor risco de sangramento (6–8,11). Ressalta-se ainda que, conforme informações disponíveis nos autos, não fica comprovada a dificuldade na anticoagulação, falha terapêutica ou evidência de sangramento ou outra complicação com o uso da varfarina.

Há evidências científicas?

Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Referências bibliográficas:

1. [Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ATRIAL FIBRILLATION DEVELOPED IN COLLABORATION WITH EACTS \[Internet\]. Russian Journal of Cardiology. 2017. p. 7–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-7-86>](#)
2. [Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arq Bras Cardiol \[Internet\]. 2016;106\(4\). Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20160055>](#)
3. [Overview | Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation | Guidance | NICE. \[citado em 27/08/2020\]; Disponível em: \[www.nice.org.uk/guidance/ta256\]\(http://www.nice.org.uk/guidance/ta256\)](#)
4. [Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation \(the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA\): a randomised controlled trial \[Internet\]. Vol. 370, The Lancet. 2007. p. 493–503. Available from: \[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\\(07\\)61233-1\]\(http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61233-1\)](#)
5. [Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007 Jun 19;146\(12\):857–67.](#)
6. [Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 8;365\(10\):883–91.](#)
7. [Robert Peterson, Lindsay Nicolle, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Cate Dobhran, Frank Gavin, John Hawbltd, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, James Silvius, Adil Virani. New Oral Anticoagulants for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation \[Internet\]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\). 2012 \[citado em 27/08/2020\]; Disponível em: \[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/tr0002_New-Oral-Anticoagulants_rec_e.pdf\]\(https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/tr0002_New-Oral-Anticoagulants_rec_e.pdf\)](#)
8. [CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. Relatório de recomendação: Apixabana, rivaroxabana e dabigatana em pacientes com fibrilação atrial não valvar \[Internet\]. Fevereiro 2016. \[citado em 27/08/2020\]; Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Anticoagulantes_FibrilacaoAtrial.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Anticoagulantes_FibrilacaoAtrial.pdf\)](#)
9. [Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, Kettnerova K, Brzezakova R, Zima T, et al. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. Curr Drug Metab. 2017;18\(7\):636–42.](#)
10. [Chan N, Sager PT, Lawrence J, Ortel T 's, Reilly P, Berkowitz S, et al. Is there a role for pharmacokinetic/pharmacodynamic-guided dosing for novel oral anticoagulants? Am Heart J. 2018 May;199:59–67.](#)
11. [Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2017 Sep;48\(9\):2494–503.](#)
12. [Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Douketis JD, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. Am J Hematol. 2012 May;87 Suppl 1:S141–5.](#)
13. [Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines \(8th Edition\). Chest. 2008 Jun;133\(6 Suppl\):160S – 198S.](#)

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta laudos médicos os quais afirmam ser portador de fibrilação atrial, insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão arterial. Além disso, o paciente apresenta marcapasso cardíaco. Ainda nos mesmos laudos e demais documentos anexados ao processo, está descrita a prescrição de rivaroxabana 20mg ao dia até reavaliação ambulatorial para definir aderência ao tratamento e possível uso de varfarina. Não estão descritos nos documentos a presença de sangramentos ou outras complicações que justificassem a intolerância ou contraindicação à varfarina.

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca mais comum da prática clínica, estando associada a maior necessidade de hospitalizações, pior qualidade de vida, maior incidência de insuficiência cardíaca, AVC e óbito. A prevalência aumenta com a idade, estando presente em até 5% dos idosos acima dos 65 anos. No Brasil, a prevalência estimada é de 1,5 milhões de casos [\(1,2\)](#). Sua fisiopatologia envolve a contração irregular e ineficaz dos átrios, propiciando a estase sanguínea e a formação de trombos nestas câmaras cardíacas. Quando um trombo entra na circulação sistêmica, pode ser embolizado para diferentes órgãos, mais comumente ao cérebro, sendo uma importante causa de AVC [\(1-3\)](#). Aproximadamente 20 a 30% de todos os AVCs são secundários à FA e uma das estratégias para reduzir o risco de complicações cerebrovasculares relacionado à esta arritmia é com o uso de medicamentos anticoagulantes, com benefício consistente demonstrado em diversos ensaios clínicos e metanálises [\(4-6\)](#).

A decisão sobre a indicação do tratamento com anticoagulantes se dá através da estimativa do risco de eventos tromboembólicos; uma das formas de estimar esse risco é através do escore CHA2DS2 VASC, onde pacientes com 2 ou mais pontos têm benefício do uso de anticoagulantes para a prevenção do AVC ou outras complicações embólicas da FA [\(1-3,7\)](#) (no caso em questão, o paciente soma pelo menos dois pontos nesse escore, conforme as informações clínicas disponibilizadas nos autos). Já o risco de sangramento também pode ser estimado através de escores, sendo o HAS-BLED o mais utilizado na prática clínica, onde valores acima de 3 denotam risco aumentado para sangramentos com o uso de anticoagulantes [\(2\)](#) (para o paciente em questão, o escore calculado é 1, conforme informações disponíveis nos autos). Entretanto, as diretrizes de FA da Sociedade Europeia de Cardiologia sugerem que o risco elevado de sangramento não deve evitar que o anticoagulante seja prescrito, mas que os fatores de risco para sangramento sejam identificados e tratados para minimizar este risco [\(1\)](#).

Existem diferentes classes farmacológicas que exercem efeito anticoagulante: os antagonistas da vitamina K, em que seu principal exemplar é a varfarina, fármaco disponível no sistema único de saúde (SUS) [\(8\)](#), e com eficácia comprovada na redução de eventos tromboembólicos [\(4,5\)](#), e os anticoagulantes diretos (DOACS, do inglês, Direct Oral Anticoagulants), em que um dos seus representantes é a rivaroxabana [\(6,8\)](#).