Nota Técnica 12563

Data de conclusão: 18/08/2020 12:00:46

Paciente

Idade: 58 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Giruá/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santo Ângelo

Tecnologia 12563

CID: I64 - Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico

Diagnóstico: I64 - Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico; I48 - Flutter e fibrilação atrial.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico do prescritor.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: RIVAROXABANA

Via de administração: ORAL

Posologia: Xarelto® (rivaroxabana) 10 mg 1cp/dia.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: RIVAROXABANA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Varfarina.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RIVAROXABANA

Laboratório: EMS S/A / LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Marca Comercial: -

Apresentação: RIVAROXABANA 10 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC OPC X 30

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 117,28

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: RIVAROXABANA

Dose Diária Recomendada: 10mg/dia (1cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

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 (6,9). 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). Por necessitar de exames laboratoriais, o uso de varfarina pode ainda gerar maior necessidade de consultas médicas e maior ansiedade para a manutenção da medicação no nível terapêutico adequado (11).

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).

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. Não houve diferença significativa na mortalidade com o uso da rivaroxabana comparada à varfarina (12).

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 (13,14).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: RIVAROXABANA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Conforme as evidências científicas disponíveis, não há evidência de benefício clínico na prevenção de eventos tromboembólicos com rivaroxabana na dose prescrita de 10 mg ao dia em pacientes com fibrilação atrial. Mesmo na dose preconizada pelas diretrizes e ensaios clínicos (15 a 20mg) (1,6,8,11), a rivaroxabana não demonstrou superioridade significativa à varfarina, tanto na prevenção de eventos tromboembólicos ou no menor risco de sangramento. Ressalta-se ainda que, conforme informações disponíveis nos autos, não fica comprovada a dificuldade na anticoagulação ou falha terapêutica com a varfarina.

Há evidências científicas? Sim

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

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. Eur Heart J. 2016 Oct 7;37\(38\):2893–962.](#)
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\(4\). Disponível em: <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. \[citado em 10 de agosto de 2020\]. 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. Lancet. 2007 Aug;370\(9586\):493–503.](#)
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 \[citado em 13 de agosto de 2020\]. 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 \[citado em 10 de agosto de 2020\]. 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. [Overview | Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation | Guidance | NICE. \[citado em 13 de agosto de 2020\]. Disponível em: \[www.nice.org.uk/guidance/ta256\]\(http://www.nice.org.uk/guidance/ta256\)](#)

12. [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.](#)

13. [Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropolous 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.](#)

14. [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.](#)

15. [Peterson R et al. New Oral Anticoagulants for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation \[Internet\]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\).\[citado em 13 de agosto de 2020\]. Disponível em: \[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/tr0002_New-Oral-Anticoagulants_rec_e.pdf\]\(https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/tr0002_New-Oral-Anticoagulants_rec_e.pdf\)](#)

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico disponível no evento 16, LAUDO 3, página 1, o paciente tem necessidade do uso de rivaroxabana 10 mg/dia por risco aumentado de novo acidente vascular cerebral (AVC) (escala CHADS2 para risco de eventos tromboembólicos de 4 pontos, com risco de novo AVC acima de 8,5% ao ano) e também risco aumentado de sangramento (escala HAS-BLED 6 pontos com risco de sangramento acima de 10% com a varfarina disponibilizada pelo SUS). Assim, para a prevenção de AVC se faz necessário o uso de rivaroxabana. Exames anexados no Evento 16, EXMMED6, páginas 5 a 8 e 10 a 12, demonstram nível sérico de creatinina 1,3 mg/dL a 1,4 mg/dL (valor de referência até 1,2 mg/dL), valores estes importantes para a definição do risco de sangramento e da dose adequada do anticoagulante. Não estão disponíveis nos autos quais os tratamentos previamente realizados para esta condição e por qual motivo e se houve falha terapêutica. 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 (1,2). 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 (1,4-6). 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 CHADS2, 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). Já o risco de sangramento também pode ser estimado através de escores, sendo o HAS-BLED o mais utilizado na prática clínica. Entretanto, as diretrizes de FA da Sociedade Européia 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 (4,5,8); e os anticoagulantes diretos (DOACS, do inglês, Direct Oral Anticoagulants), em que um dos seus representantes é a rivaroxabana (6,8).