Nota Técnica 24465

Data de conclusão: 29/12/2020 10:27:17

Paciente

Idade: 78 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 24465

CID: I48 - Flutter e fibrilação atrial

Diagnóstico: I48 Flutter e fibrilação atrial, I50 Insuficiência cardíaca e I25 Doença isquêmica crônica do coração.

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

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: Rivaroxabana 1 comprimido 1 vez ao dia.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

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 aumenta o risco de sangramento (6,8,9). Este medicamento 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 são previsíveis para doses fixas (10). A varfarina, ao contrário, necessita de monitoração periódica dos níveis séricos do RNI para possibilitar o ajuste da dose para o melhor benefício anticoagulante e menor risco de sangramento. Os níveis terapêuticos ótimos são considerados com RNI de 2,5 (ou entre 2 e 3) para pacientes com FA (1,2,8,10).

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, 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, estes 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 nas evidências expostas, conclui-se que a rivaroxabana comprova sua não inferioridade, mas não demonstra superioridade em relação à varfarina na diminuição do risco de AVC ou outros eventos tromboembólicos, com risco de sangramento semelhante entre eles. Ressalta-se ainda que a dificuldade em atingir a anticoagulação com varfarina é infrequente, representando menos de 5% dos motivos para suspensão desse tratamento (12). Ademais, no Brasil, não estão disponíveis no momento antídotos para a rivaroxabana no caso de

sangramento atribuído à medicação. Já 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: Não há evidência de benefício consistente da rivaroxabana sobre a varfarina, opção disponível no SUS, seja na redução de eventos tromboembólicos, seja na redução do risco absoluto de sangramento, ou custo-efetividade.

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).
3. Overview | Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation | Guidance | NICE. Citado em 04/09/2020. Disponível em: 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. Vol. 370, The Lancet. 2007. p. 493–503.
5. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation [Internet]. Vol. 146, Annals of Internal Medicine. 2007. p. 857.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation [Internet]. Vol. 365, New England Journal of Medicine. 2011. p. 883–91. Available from: http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1009638
7. Robert Peterson, Lindsay Nicolle, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Cate Dobhran, Frank Gavin, John Hawbldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, James Silvius, Adil Viran. 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 04/09/2020. Disponível em: 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 dabigratana em pacientes com fibrilação atrial não valvar [Internet]. Fevereiro de 2016 Citado em 04/09/2020. Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Anticoagulantes_FibrilacaoAtrial.pdf
9. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, Kettnerova K, Brzezkova R, Zima T, et al. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions [Internet]. Vol. 18, Current Drug Metabolism. 2017.
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? [Internet]. Vol. 199, American Heart Journal. 2018. p. 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 [Internet]. Vol. 48, Stroke. 2017. p. 2494–503.
12. O'Brien EC, Simon DN, Allen LA, Singer DE, Fonarow GC, Kowey PR, et al. Reasons for warfarin discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). Am Heart J. 2014 Oct;168(4):487–94.
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 [Internet]. Vol. 87, American Journal of Hematology. 2012. p. S141–5.
14. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists [Internet]. Vol. 133, Chest. 2008. p. 160S – 198S.
15. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 2011 Jun 14;123(23):2736–47.

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico que informa os diagnósticos de fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, cardiopatia isquêmica e diabetes mellitus (DM). Apresenta também receita médica na qual, para tratamento das doenças cardiovasculares, estão arrolados os seguintes medicamentos: bisoprolol, furosemida, rivaroxabana, amiodarona, losartana, rosuvastatina e anlodipina. O médico prescritor relata que "quanto a Rivaroxabana, não foi utilizado medicamento disponível no SUS, que seria a varfarina. Neste paciente, devido ao alto risco cardiovascular, a Rivaroxabana é comprovadamente melhor que varfarina na redução de Acidente vascular cerebral e óbito".
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 desse evento é 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). 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). 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 exemplo 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).