

Nota Técnica 98267

Data de conclusão: 30/09/2022 13:49:00

Paciente

Idade: 52 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Esteio/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 98267

CID: I69.4 - Sequelas de acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico ou isquêmico

Diagnóstico: Sequelas de acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico ou isquêmico

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: VO

Posologia: rivaroxabana 20mg 1 cp 1x ao dia.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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 sódica e heparina sódica

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RIVAROXABANA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: RIVAROXABANA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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 (5,7). Este medicamento tem como um dos benefícios a ausência da necessidade de monitorização dos seus níveis terapêuticos através de exames laboratoriais, já que os níveis séricos são previsíveis para doses fixas (8); ao contrário do que ocorre com a varfarina, que necessita de monitorização dos níveis séricos do tempo de protrombina para possibilitar o ajuste da dose 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 do nível terapêutico adequado (9).

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 (5). É um estudo multicêntrico (com pacientes de 45 países), duplo-cego, de não inferioridade, randomizou 14.264 com FA e risco aumentado para 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 ocorrência de AVC ou outros eventos tromboembólicos na vigência do tratamento. 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 o qual foram alocados inicialmente, independentemente da necessidade da suspensão ou troca do tratamento 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).

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 (10).

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. Ressalta-se que, no Brasil, não estão disponíveis no momento antídotos para a rivaroxabana no caso de sangramento atribuído ao tratamento; 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 do fármaco (11,12). Para pacientes com FOP e AVCi, o uso de terapia antitrombótica é amplamente recomendado, além de medidas de redução de risco cardiovascular e de AVC recorrente (6). Estudos comparados entre o uso de medicamentos antiplaquetários e anticoagulantes demonstraram que não houve diferença significativa entre estes tratamentos para os desfechos de AVC recorrente, ataque isquêmico transitório, ou morte (HR 0,76; IC 95% 0,52-1,12) e para acidente vascular cerebral recorrente (HR 0,75; IC 95% 0,44-1,27) (13). Portanto, não há evidências suficientes para recomendar a anticoagulação sobre a terapia antiplaquetária para pacientes com AVC e FOP.

A rivaroxabana é comercializada, no Brasil, por diferentes laboratórios farmacêuticos, em diferentes concentrações e apresentações. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, em setembro de 2022 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento com a opção mais econômica.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico recomenda o uso de rivaroxabana na prevenção de AVC e eventos tromboembólicos como opção à varfarina. O custo da caixa com 28 comprimidos na ocasião do desenvolvimento desta recomendação era de £ 58,80. O custo estimado do tratamento anual com varfarina, incluindo os exames laboratoriais da monitoração do nível terapêutico, era de £ 242,00 . Foi realizada metanálise que demonstrou benefício da rivaroxabana sobre a varfarina em pacientes safety-on (análise diferente de por intenção de tratar, na qual pacientes que toleram inicialmente as medicações prescritas é que tem seus desfechos analisados), estimando-se um custo de £ 29,500 por QALY (ano de vida ajustado pela qualidade, do inglês Quality-Adjusted Life Year) ganho (10).

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomenda o uso de um DOAC para pacientes em que não é possível atingir anticoagulação adequada com varfarina, para prevenção de eventos tromboembólicos. Não foi realizada análise de custo-efetividade para a rivaroxabana (14).

A análise da CONITEC (15) tampouco avaliou custo-efetividade, tendo em vista não haver superioridade da rivaroxabana em relação ao tratamento padrão do SUS (varfarina) no principal ensaio clínico publicado (5). Foi realizada uma comparação de custos, onde o custo da varfarina somado ao custo de 20 exames anuais para o controle do tempo de protrombina soma um total de R\$ 80,15 ao ano. Em que pesem ajustes inflacionários devidos, contrasta com o custo de quase 1.500 reais ao ano estimado para o medicamento pleiteado.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: prevenção de novos episódios de AVCi equivalente a terapia antiplaquetária com maiores riscos.

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

Conclusão

Tecnologia: RIVAROXABANA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A anticoagulação para pacientes com AVC associado a FOP é recomendada somente para aqueles que possuem uma indicação concomitante, como trombose venosa profunda aguda, embolia pulmonar, outro tromboembolismo venoso ou estado de hipercoagulabilidade e, conforme informações de laudos médicos, a parte autora não apresenta tais diagnósticos. Na ausência de indicação concomitante, a prevenção secundária de eventos cerebrovasculares oferecida pela tecnologia é equivalente a terapia antiplaquetária oferecida pelo SUS, com maiores riscos no entanto.

Contudo, ainda que a parte apresentasse indicação para anticoagulação, o parecer seguiria desfavorável, visto que as evidências disponíveis sobre eficácia e segurança da rivaroxabana não mostram superioridade da tecnologia frente a varfarina, alternativa disponível no SUS. A comodidade da não necessidade de monitoramento frequente com exame laboratorial e a menor interação com alimentos e outros fármacos no tratamento com rivaroxabana, comparado ao tratamento com varfarina, são importantes e devem ser considerados. No entanto, considerando que os dois fármacos têm eficácia comparável, a questão do custo torna-se relevante para a tomada de decisão. Nesse sentido, observamos que o tratamento pleiteado custa quase 20 vezes a mais do que o tratamento disponível no SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Caplan LR. Etiology, classification, and epidemiology of stroke [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/etiology-classification-and-epidemiology-of-stroke?search=stroke&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
2. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):459–80.
3. Caplan LR. Clinical diagnosis of stroke subtypes [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-diagnosis-of-stroke-subtypes?search=stroke&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
4. Ministério da Saúde. Trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo [Internet]. 2012. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Tromb--lise-no-Acidente-Vascular-Cerebral-Isqu--mico-Agudo.pdf>
5. Furie KL, Rost NS. Overview of secondary prevention of ischemic stroke [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-secondary-prevention-of-ischemic-stroke?search=stroke&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
6. Messé SR, Brecker SJD, Kasner SE, Connolly HM, Dashe JF, Yeon SB. Stroke

associated with patent foramen ovale (PFO): Management [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/stroke-associated-with-patent-foramen-ovale-pfo-management?sectionName=PATIENT%20SELECTION%20FOR%20PFO%20CLOSURE&search=foreme%20oval%20patente&topicRef=1420&anchor=H2211994549&source=see_link#H2211994549

7. [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.](#)
8. [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.](#)
9. [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.](#)
10. [Overview | Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation | Guidance | NICE. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta256>](#)
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. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, Furlan AJ, Weimar C, Serena J, Meier B, Mattle HP, Di Angelantonio E, Paciaroni M, Schuchlenz H, Homma S, Lutz JS, Thaler DE. Anticoagulant vs. antiplatelet therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an individual participant data meta-analysis. Eur Heart J. 2015 Sep 14;36(35):2381-9.
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. [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. Disponível em: \[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/tr0002_New-Oral-Anticoagulants_rec_e.pdf\]\(https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/tr0002_New-Oral-Anticoagulants_rec_e.pdf\)](#)
16. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Apixabana,

rivaroxabana e dabigatana em pacientes com fibrilação atrial não valvar [Internet]. Brasília – DF; 2016. Report No.: 195. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatrio_Anticoagulantes_final.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudos médicos apresentados, paciente de 50 anos apresenta sequelas de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) cardioembólico pelo forame oval patente (FOP) que ocorreu em abril de 2022. Relata necessidade de uso dos medicamentos rivaroxabana, rosuvastatina e cianocobalamina + cloridrato de piridoxina + nitrato de tiamina a fim de evitar novo AVCi, pelo alto risco cardiovascular e pela deficiência de vitamina B12. Este último medicamento, cianocobalamina + cloridrato de piridoxina + nitrato de tiamina, é equivalente ao citoneurin, no entanto será tratado pela sua denominação comum como disciplinado pelos enunciados do CNJ para propositura de ações judiciais em saúde. O laudo também refere que esses medicamentos apresentam menor efeito colateral, maior potência do fármaco e maior comodidade (não necessita de acompanhamento mensal com exame laboratorial) e qualidade de vida para a paciente. Iniciou tratamento com rivaroxabana e rosuvastatina em internação hospitalar. Solicita rivaroxabana 20 mg, rosuvastatina 10 mg e cianocobalamina + cloridrato de piridoxina + nitrato de tiamina 5000 mcg (3x ao dia). Esta nota técnica versará sobre a solicitação de rivaroxabana.

Em linhas gerais, o AVC pode ser classificado em duas categorias diametralmente opostas: hemorrágico e isquêmico (1). Enquanto que o AVC hemorrágico caracteriza-se pela presença de sangramento encefálico decorrente, por exemplo, de uma hemorragia intracraniana, o AVCi origina-se do suprimento sanguíneo insuficiente ao encéfalo, frequentemente causado por trombos ou êmbolos. Trombos são coágulos de sangue formados no interior das artérias, por processos diversos, como arteriosclerose. A presença de trombos viabiliza o surgimento de êmbolos, ou seja, de debris que, no caso do AVCi, obstruem vasos sanguíneos encefálicos. O AVCi é responsável por cerca de 70% dos casos de AVC.

O AVC é a principal causa de incapacidade e a segunda maior causa de mortalidade no mundo (2). Raramente acomete indivíduos com menos de 40 anos de idade (3); contudo, a presença de múltiplos fatores de risco, como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, tabagismo e história familiar pode ocasionar formação de placas de arteriosclerose em idade precoce. Clinicamente, em ambos os casos, tem-se aparecimento abrupto de déficits neurológicos característicos da região cerebral acometida (4). Tendo em vista que os vasos sanguíneos mais frequentemente acometidos são pertencentes à circulação carotídea ou anterior, as manifestações clínicas mais comuns são perda de sensibilidade e de força em um lado do corpo (contralateral à lesão cerebral) e alteração de visão, podendo ocorrer distúrbios da fala.

Após episódio de AVCi, busca-se prevenir a ocorrência de novas isquemias por meio de estratégias de prevenção secundária (5). Controla-se, então, fatores de risco através do tratamento adequado de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia. Ademais, recomenda-se cessação de tabagismo e realização de atividades físicas frequentes. Especificamente para a prevenção de recorrência de AVCi, diretriz internacional sugere uso de antiagregantes plaquetários (como aspirina e clopidogrel). Indica-se o uso de anticoagulantes

orais (como varfarina, dabigatrana) exclusivamente a pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular, situação na qual o benefício supera o risco aumentado de sangramentos. Em especial, para pacientes com AVC associado a FOP, a anticoagulação é usada para aqueles que possuem uma indicação concomitante, como trombose venosa profunda aguda, embolia pulmonar, outro tromboembolismo venoso ou estado de hipercoagulabilidade (6).