

Apixabana, rivoraxabana e
dabigratana em pacientes com
fibrilação atrial não valvar

Nº 195

Fevereiro/2016



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da



CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO.....	2
2.	INTRODUÇÃO.....	4
3.	A TECNOLOGIA	7
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	11
5.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	18
6.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	20
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	24
9.	CONSULTA PÚBLICA	24
10.	DELIBERAÇÃO FINAL	28
11.	DECISÃO	28
12.	REFERÊNCIAS.....	30



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Apixabana, dabigatrana e rivaroxabana

Indicação: Prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico em pacientes com fibrilação atrial não valvar.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS)

Contexto: A fibrilação atrial (FA) é um preditor de acidente vascular e está presente em 0,4% da população geral e em 3% a 5% daqueles com mais de 65 anos. O tratamento anticoagulante disponível no SUS é a varfarina, capaz de reduzir em torno de 65% a 80% a incidência de acidentes vasculares cerebrais, sendo necessário ajustes posológicos baseados nos resultados de tempo de protrombina (TAP)/ razão normalizada internacional (RNI ou INR).

Pergunta: O uso dos novos anticoagulantes orais é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com FA não valvar para prevenção de AVC isquêmico, quando comparado à varfarina?

Evidências científicas: Em revisão realizada até a data de 29 de maio de 2015, foram identificados os ensaios RE-LY (2009), ROCKET-AF (2011) e ARISTOTLE (2011), referentes à Dabigatrana, Rivaroxibana e Apixabana respectivamente. Apenas um estudo (RE-LY) demonstrou redução de AVC isquêmico: HR 0,76 (IC 95% 0,60 a 0,98). Porém, por ser um estudo com imitações metodológica e de não inferioridade, não é possível afirmar superioridade do medicamento.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Em dois cenários, com o pressuposto que 30% (cenário 1) ou 90% (cenário 2) do total de pacientes com fibrilação atrial não valvar receberiam a nova tecnologia (dabigatrana, apixabana ou rivaroxabana), utilizando-se a projeção de população disponível no sítio eletrônico do DATASUS, estimou-se que no ano de 2014 teríamos no cenário 1 um total de 115.038 pacientes que receberiam algum novo anticoagulante e no cenário 2 um total de 345.113. Considerando que a diferença média de custo entre as tecnologias é de R\$ 1.271,57, o gasto incremental em 5 anos totalizaria R\$ 731.392.431,00 no Cenário 1 e R\$ 2.194.170.935,17 no Cenário 2.

Discussão: A varfarina é um medicamento de baixo custo, com perfil de segurança conhecido e boa efetividade. Potencialmente, os novos anticoagulantes apresentam um significativo impacto orçamentário, sem ganho significativo de eficácia. Ainda, a necessidade de controle laboratorial é controversa e a ausência de antídoto eficaz em casos de sangramento grave.

Consulta Pública: Foi recebido um total 20 contribuições de pessoas físicas na consulta pública que não alteraram a posição inicial desfavorável à incorporação dos anticoagulantes,



Recomendação da CONITEC: Os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação da apixabana, rivaroxabana e dabigatrana para prevenção de Acidente Vascular Cerebral em pacientes com Fibrilação Atrial crônica não valvar. Foi assinado o Registro de Deliberação n° 157/2015. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

Decisão: Não incorporação dos medicamentos apixabana, rivaroxabana e dabigatrana para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial crônica não valvar, no âmbito do Sistema Único de Saúde- SUS, dada pela Portaria SCTIE-MS nº 11, de 4 de fevereiro de 2016, publicada no Diário Oficial da União nº 26 de 10 de fevereiro de 2016, pág. 48.



2. INTRODUÇÃO

Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A fibrilação atrial (FA) é facilmente identificada por meio de exame clínico e eletrocardiografia, sendo a arritmia sustentada de maior morbidade e a mais comumente encontrada na prática clínica¹.

A FA caracteriza-se pela propagação de múltiplas frentes de ondas em diferentes direções, causando atividade atrial desorganizada, sem contração atrial efetiva. A atividade atrial pode ser detectada eletrocardiograficamente como ondulações irregulares da linha de base, de amplitude e morfologia variáveis, sendo chamadas ondas f de fibrilação atrial, com frequência variando de 350 a 600 batimentos por minuto. O ritmo cardíaco apresenta-se irregular e sem onda P identificável². Os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes estão relacionados à resposta ventricular elevada e/ou irregular e à perda da atividade mecânica atrial. Pode estar associada à história pregressa de doença isquêmica, insuficiência cardíaca, lesão valvar por aumento do átrio esquerdo e hipertensão arterial sistêmica².

A FA está presente em 0,4% da população geral e em 3% a 5% daqueles com mais de 65 anos¹. É uma arritmia que leva à alteração da qualidade de vida e é responsável por grande morbi-mortalidade². Segundo as Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial da Sociedade Brasileira de Cardiologia, estima-se que no Brasil existem cerca de 1,5 milhões de pacientes com FA. A média de idade dos pacientes é de 75 anos sendo que 70% está na faixa etária dos 65 aos 85 anos. A prevalência de FA ajustada para a idade é maior em homens do que em mulheres, porém, acima dos 75 anos, 60% dos pacientes com FA são mulheres. A incidência anual de FA também aumenta consideravelmente conforme o aumento da idade. Avalia-se que, em pacientes com menos de 40 anos, esse aumento seja inferior a 0,1%, enquanto que acima dos 80 anos, a incidência anual seja de 1,5% e 2% para homens e mulheres, respectivamente³.

Os pontos fundamentais na avaliação e tratamento da FA são: 1) Etiologia; 2) Controle da frequência ventricular; 3) Prevenção das recorrências e; 4) Prevenção de fenômenos tromboembólicos². O desenvolvimento de trombo atrial e embolização subsequente pode ocorrer com qualquer forma de FA a saber:

1. Paroxística (termina espontaneamente ou com intervenção no prazo de sete dias do início. Os episódios podem se repetir com frequência variável);



2. Persistente (não consegue terminar no prazo de sete dias. Episódios que muitas vezes exigem cardioversão farmacológica ou elétrica para restaurar o ritmo sinusal);
3. Persistente de longa data (que perdurou mais de 12 meses);
4. Permanente (indivíduos com fibrilação atrial persistente, em que foi feita uma decisão conjunta do paciente e médico para não mais perseguir uma estratégia de controle do ritmo) e
5. Não valvar (na ausência de estenose mitral reumática, próteses mecânicas ou biológicas, ou plástica mitral).

O termo “fibrilação atrial isolada” é menos utilizado atualmente, e se refere a pacientes sem evidências clínicas ou laboratoriais de cardiopatia estruturada⁴.

Independente da forma, a FA é um preditor de acidente vascular⁵. A fibrilação atrial é a anormalidade cardíaca mais associada a fenômenos tromboembólicos, acometendo particularmente o território cerebrovascular, principal responsável pela morbidade e mortalidade dessa arritmia. Acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico é a mais frequente manifestação clínica de embolização associada com FA. No estudo de Framingham, pacientes com fibrilação atrial não-valvar apresentaram risco 5,6 vezes maior de desenvolver fenômenos tromboembólicos; esse risco aumentou em até 3 vezes quando a fibrilação atrial ocorreu em portadores de valvopatia mitral. As evidências atuais mostram que o tratamento anticoagulante é capaz de reduzir em torno de 65% a 80% a incidência de acidentes vasculares cerebrais².

Os pacientes com FA podem ou não ter uma doença cardíaca valvar. Esta questão é de particular importância na escolha da terapia antitrombótica.

No caso de pacientes com prótese valvar mecânica tratados com varfarina, a embolização sistêmica (predominantemente eventos cerebrovasculares) ocorre a uma frequência de aproximadamente 0,7 a 1,0 % por paciente por ano. Em comparação, o risco passa a ser de 2,2 % por paciente por ano com Ácido Acetilsalicílico (aspirina) e 4,0 % sem anticoagulação. Pacientes com próteses da válvula mitral têm, aproximadamente, duas vezes o risco em comparação com aqueles com próteses da válvula aórtica.

O risco embólico num doente individual é estimado usando-se, atualmente, o modelo de risco CHA₂DS₂-VASc. Com este modelo de risco, o paciente terá uma pontuação de 0, 1, ou ≥2. Cada pontuação CHA₂DS₂-VASc representa uma faixa de risco (tabela 1), com uma taxa média (de AVC) de 0,2, 0,6, e 2,2 % ao ano para os escores CHA₂DS₂-Vasc de 0, 1, e 2.



TABELA 1. FIBRILAÇÃO ATRIAL - ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

CHA₂DS₂VASc	Score
Insuficiência Cardíaca Congestiva	1
Hipertensão	1
Idade 65-74 anos	1
Idade > 75 anos	2
Diabetes	1
AVC prévio ou Acidente Isquêmico Transitório	2
Doenças vasculares	1
Sexo feminino	1
Pontuação máxima (score) = 9 pontos	
<ul style="list-style-type: none">• 0 = baixo risco, não necessita anticoagulação• 1 = risco moderado, considerar anticoagulação oral ou ácido acetilsalicílico• 2 = alto risco, considerar anticoagulação	

Para a prevenção de eventos embólicos, recomenda-se a anticoagulação oral crônica para a maioria dos pacientes com FA. Devido ao risco aumentado de hemorragia associado a esta terapêutica, suas vantagens e desvantagens devem ser levadas em conta quando da sua utilização⁴.

Tratamento recomendado

Segundo as Diretrizes Brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia, a utilização de anticoagulantes na fibrilação atrial está baseada no escore de CHA₂DS₂VASc (tabela 2). Cabe destacar que esta diretriz apresenta recomendações de terapia com dabigatrana e rivaroxabana em FA⁶.

TABELA 2. INDICAÇÕES DE ACORDO COM O ESCORE DE CHA₂DS₂VASc

Categoria de risco	Escore CHA₂DS₂VASc	Terapia recomendada
Ausência de fatores de risco	0	Nada ou AAS 81 – 300 mg
1 fator de risco clinicamente não maior	1	ACO ou AAS 81 - 300 mg
1 fator de risco maior ou ≥ 2 clinicamente relevantes não maiores.	≥ 2	ACO

ACO = anticoagulação oral; AAS = ácido acetilsalicílico (aspirina).



3. A TECNOLOGIA

Foram avaliados os medicamentos atualmente registrados no Brasil para a prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial: apixabana, etexilato de dabigatrana, rivaroxabana e varfarina.

Apixabana

Princípio ativo: Apixabana.

Nome comercial: Eliquis®.

Fabricante: Bristol-Myers Squibb.

Indicação aprovada na ANVISA: prevenção de eventos de tromboembolismo venoso em pacientes adultos que foram submetidos à artroplastia eletiva de quadril ou de joelho. Redução do risco de acidente vascular cerebral (AVC), embolia sistêmica e óbito em pacientes com fibrilação atrial não-valvar⁷.

Mecanismo de ação: inibidor potente, reversível, oral, direto, altamente seletivo e ativo no sítio de inibição do fator X ativado (FXa), prolongando testes de coagulação como tempo de protrombina (TP), razão normalizada internacional (RNI) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TPPA). Não necessita da antitrombina III para a atividade antitrombótica⁷.

Posologia e forma de administração: para prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes portadores de fibrilação atrial não-valvar, 5mg, 2 vezes ao dia, por via oral⁷.

Contraindicações: pacientes com válvulas cardíacas protéticas com ou sem fibrilação atrial.

Reações adversas na prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes portadores de fibrilação atrial não-valvar:

1. Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):
Hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival); outras hemorragias vasculares e hematomas; epistaxe; hemorragia gastrointestinal (incluindo hematêmese e melena), hemorragia retal, sangramento gengival; hematúria⁷.
2. Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):
Hipersensibilidade (incluindo medicamentosa, como *rash* cutâneo e reação anafilática, edema alérgico); hemorragia cerebral, outras hemorragias intracranianas ou intraespinhais (incluindo hematoma subdural, hemorragia subaracnoide e hematoma espinhal); hemorragia intra-abdominal; hemoptise; hemorragia hemorroidária, hematoquezia, hemorragia bucal; hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital;



sangramento no local de aplicação; sangue oculto positivo; hemorragia traumática, hemorragia pós-procedimento, hemorragia no local de incisão⁷.

3. Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$):

Hemorragia do trato respiratório (incluindo hemorragia alveolar pulmonar, hemorragia laríngea e hemorragia faríngea); hemorragia retroperitoneal⁷.

Dabigatrana

Princípio ativo: Etxilato de dabigatrana.

Nome comercial: Pradaxa®.

Fabricante: Boehringer Ingelheim.

Indicação aprovada na ANVISA: prevenção de eventos tromboembólicos venosos (TEV) em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte. Prevenção de acidente vascular cerebral (AVC), embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular em pacientes com fibrilação atrial. Tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e/ou embolia pulmonar (EP) agudas e prevenção de óbito relacionado em pacientes que foram tratados com anticoagulante parenteral por 5-10 dias. Prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e/ou embolia pulmonar (EP) recorrentes e óbito relacionado em pacientes que foram tratados previamente⁹.

Mecanismo de ação: trata-se de um pró-fármaco sem atividade farmacológica, que após absorção é rapidamente convertido em dabigatrana no plasma e no fígado. É um inibidor direto da trombina, potente, competitivo, reversível. A dabigatrana inibe a trombina livre, trombina ligada a fibrina e a agregação de plaquetas induzida por trombina⁹.

Posologia e forma de administração: para prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução da mortalidade vascular em pacientes com fibrilação atrial a dose diária recomendada é de 300 mg por via oral (1 cápsula de 150 mg duas vezes ao dia). Pacientes com risco potencial aumentado de sangramento fica a critério médico reduzir a dose diária para 220 mg (1 cápsula de 110 mg 2 vezes ao dia). No caso de problemas gastrointestinais ingerir com alimentos e um inibidor de bomba de prótons⁹.

Reações adversas: sangramento é o evento adverso mais relevante. De qualquer tipo ou gravidade ocorreu em cerca de 16,6 % ao ano dos pacientes com FA tratados para prevenção de AVC e embolia sistêmica⁹.

1. Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):



Anemia; dor abdominal; diarreia; dispepsia; náusea; epistaxe; sangramento cutâneo, gastrointestinal, urogenital; hematúria⁹.

2. Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):

Trombocitopenia; hipersensibilidade; prurido; *rash*; disfagia; úlcera gastrointestinal; gastroesofagite; doença do refluxo gastroesofágico; vômito; função hepática anormal; hemoptise; sangramento intracraniano; hematoma⁹.

3. Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$):

Urticária; angioedema; sangramento traumático; hemartrose⁹.

Rivaroxabana

Princípio ativo: Rivaroxabana.

Nome comercial: Xarelto[®].

Fabricante: Bayer S.A.

Indicação aprovada na ANVISA: prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não-valvar que apresente um ou mais fatores de risco, como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, 75 anos de idade ou mais, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório anteriores. Tratamento de embolia pulmonar (EP) e prevenção de embolia pulmonar (EP) e trombose venosa profunda (TVP) recorrentes, em adultos¹⁰.

Mecanismo de ação: inibidor oral, direto, altamente seletivo e ativo no sítio de inibição do fator X ativado (FXa), prolongando testes de coagulação como tempo de protrombina (TP), razão normalizada Internacional (RNI) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA)¹⁰.

Posologia e forma de administração: para prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não-valvar dose recomendada de 20 mg ao dia, ingeridos com alimento¹⁰.

Reações adversas: Em pacientes tratados para prevenção de AVC e embolia sistêmica, sangramento de qualquer tipo ou gravidade foi reportado com uma taxa de eventos de 28 % ao ano, e anemia com uma taxa de 2,5 % ao ano¹⁰.

1. Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):

Anemia; hemorragia ocular incluindo conjuntival; sangramento gengival; hemorragia do trato gastrintestinal; dor abdominal; diarreia; dispepsia; náusea; edema periférico; fadiga; astenia; hemorragia pós-procedimento; contusão; aumento de transaminases;



tontura; cefaleia; hemorragia do trato urogenital; epistaxe; hemoptise; prurido, rash; equimose; hemorragia cutânea e subcutânea; hipotensão; hematoma¹⁰.

2. Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):

Taquicardia; boca seca; indisposição; função hepática anormal; reação alérgica; dermatite alérgica; aumento da bilirrubina; hemartrose; hemorragia cerebral e intracraniana. Síncope; urticária¹⁰.

3. Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$):

Icterícia; aumento da bilirrubina conjugada; hemorragia muscular¹⁰.

Varfarina

Princípio ativo: Varfarina.

Nomes comerciais: Marevan®, Coumadin®, Marfarim®, Varfarina Sódica (genérico).

Fabricantes: Farmoquímica S/A, Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA., Laboratório Teuto, União Química.

Indicação aprovada na ANVISA: indicado para a prevenção primária e secundária do tromboembolismo venoso, na prevenção do embolismo sistêmico em pacientes com prótese de válvulas cardíacas ou fibrilação atrial e na prevenção do acidente vascular cerebral, do infarto agudo do miocárdio e da recorrência do infarto. Os anticoagulantes orais também estão indicados na prevenção do embolismo sistêmico em pacientes com doença valvular cardíaca¹¹.

Mecanismo de ação: inibidor da síntese de fatores de coagulação dependentes da vitamina K, incluindo os fatores II, VII, IX e X, e as proteínas anticoagulantes C e S¹¹.

Posologia e forma de administração: terapia iniciada com uma dose de 2,5 mg a 5 mg ao dia, com ajustes posológicos baseados nos resultados de TP/RNI¹¹.

Reações adversas: hemorragia de menor ou maior intensidade pode ocorrer durante a terapia, em qualquer tecido ou órgão, manifestando-se como sangramento externo ou interno, associado a sintomas e complicações dependentes do órgão ou sistema afetado. Complicações não associadas imediatamente como resultantes da hemorragia: anemia; dor no peito; dor abdominal; astenia; fadiga; mal-estar; dor; palidez; inchaço; artralgia; mialgia; tonturas; cefaleias; parestesia; paralisia; dispneia; síndrome dos dedos roxos; hipotensão; choque; síncope¹¹.



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Data de solicitação: 11/03/2015

O objetivo deste relatório é descrever a análise crítica, realizada pelo Instituto Nacional de Cardiologia (INC/MS), em colaboração ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), das evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário dos novos anticoagulantes orais, para prevenção de AVC isquêmico, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na tabela 3.

TABELA 3. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes portadores de Fibrilação Atrial não valvar
Intervenção (tecnologia)	Apixabana, Dabigatrana e Rivaroxabana
Comparação	Varfarina
Desfechos (Outcomes)	AVC isquêmico
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR).

Pergunta: *O uso dos novos anticoagulantes orais é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com fibrilação atrial não valvar para prevenção de AVC isquêmico, quando comparado a varfarina?*

Em revisão da literatura realizada em 29 de maio de 2015, e não foi localizado nenhum novo ensaio clínico fase III sobre os novos anticoagulantes orais em comparação com a varfarina a não ser os já conhecidos RE-LY (2009), ROCKET-AF (2011) e ARISTOTLE (2011), referentes à dabigatrana, rivaroxabana e apixabana respectivamente¹²⁻¹⁴. Em relação à varfarina, existe extensa bibliografia sobre sua eficácia inclusive revisões sistemáticas e metanálises; entre elas os trabalhos de Saxena e Koudstall (2004) e de Hart (1994)^{15,16}.



Os estudos de não inferioridade são realizados para avaliar se um medicamento é inferior ou com uma perda aceitável de eficácia (margem de não inferioridade pré-estabelecida) quando comparado ao tratamento padrão. O racional dos estudos de não inferioridade seria o de utilizá-los quando o novo tratamento é mais barato, mais fácil de administrar ou menos tóxico do que o tratamento padrão. O seu desenho impõe a limitações quanto a sua interpretação por modificações nos intervalos de confiança (interpretação não simétrica), número insuficiente de pacientes, variabilidade ou vícios de delineamento e condução do estudo; não sendo o desenho adequado avaliar superioridade de um tratamento.

Evidência sobre varfarina

Baseado no trabalho de Hart (1994) é possível avaliar cuidadosamente a eficácia da varfarina na prevenção de AVC isquêmico, porém este trabalho foi realizado utilizando o modelo de efeitos fixos e preferimos utilizar o modelo de efeitos aleatórios para o cálculo da metanálise por ser mais conservador. O resultado é apresentado na figura 1 e na tabela 4.

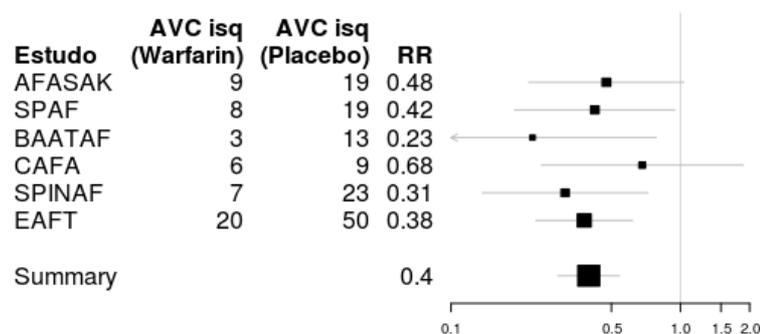


FIGURA 1. REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA META-ANÁLISE DE HART MODIFICADO



TABELA 4. METANÁLISE DE HART MODIFICADA

Estudo	Risco Relativo (RR)	Intervalo de Confiança de 95% (IC95%)
AFASAK	0,48	(0,22-1,03)
SPAF	0,42	(0,19-0,94)
BAATAF	0,23	(0,07-0,78)
CAFA	0,68	(0,25-1,88)
SPINAF	0,31	(0,14-0,72)
EAFT	0,38	(0,23-0,62)
Resultado	0,40	(0,29-0,54)

Observamos tratar-se de uma metanálise sem heterogeneidade, com 6 estudos totalizando 2.900 pacientes e com uma RRR (Redução Relativa de Risco) de 60%. Estimativa homogênea, com efeito significativo e um total de pacientes pequeno (em relação aos estudos com os novos anticoagulantes), podendo ser considerada como uma forte evidência do benefício da varfarina neste cenário.

Evidência sobre dabigatrana

Apenas um ensaio clínico comparou dabigatrana com varfarina em pacientes com fibrilação não valvar: RE-LY¹². A varfarina foi comparada com a dabigatrana em doses de 110 e 150 mg duas vezes ao dia. O desfecho principal foi composto pela primeira ocorrência de acidente vascular encefálico sintomático (AVE) ou da ocorrência de um embolismo sistêmico sintomático documentado por angiografia, cirurgia, cintilografia ou necropsia. Trata-se de um estudo de não inferioridade com um seguimento de pacientes com mediana de 2 anos, portanto inadequado para avaliar superioridade de um medicamento.

Denomina-se desfecho composto quando mais de uma variável de interesse (por exemplo: óbito, infarto, AVC isquêmico, AVC hemorrágico) é agrupada como se fosse um único desfecho. Tem por objetivo facilitar a análise e condução do estudo em especial quando os desfechos são raros, reduzindo o tamanho amostral. Tem como principal limitação o fato da importância relativa de cada desfecho ser diferente, por exemplo: óbito é muito mais importante do que infarto.



O RE-LY foi um estudo randomizado através de uma central telefônica, porém não mascarou se o paciente recebia varfarina ou dabigatrana. Na tentativa de minimizar este viés, os desfechos foram avaliados por dois outros pesquisadores mascarados para o tratamento. Aqui devemos considerar a limitação de que, em ambos os desfechos, há necessidade de suspeita por parte dos médicos que acompanhavam o paciente; pois pode ocorrer que estes valorizassem mais ou menos determinados sintomas de um paciente de acordo com o tratamento que este recebia.

No que tange ao diagnóstico de AVC, existe um outro problema grave, neste caso são contados tanto os eventos isquêmicos como os hemorrágicos. Enquanto os AVE isquêmicos são desfechos de eficácia porque quando se utiliza um anticoagulante um dos objetivos é justamente evitá-los, por outro lado, o AVE hemorrágico é um desfecho de segurança, pois este seria evento adverso do tratamento anticoagulante.

Os resultados analisados serão os referentes à dabigatrana 150 mg e varfarina nas doses de 1, 3 e 5 mg orientados pelo RNI na faixa de 2,0 a 3,0. O desfecho principal ocorreu em 134 e 199 pacientes nos grupos de dabigatrana e varfarina respectivamente, pela natureza do estudo estes resultados devem ser expressos como taxas, neste caso, seriam 1,11 e 1,69 por 100 pacientes-ano.¹

Especificamente sobre o AVE isquêmico, as taxas em questão são 0,92 e 1,20 por 100 pacientes-ano respectivamente.² Esta diferença, apesar de significativa ($p = 0,03$), corresponde a um NNT (*number needed to treat*) de 358.

No tocante à segurança, é necessário lembrar que ensaios clínicos não são a melhor evidência sobre a segurança de medicamentos, porém vale a pena ressaltar alguns dados.

Em relação ao sangramento importante ("*major bleeding*"), há uma diferença entre dabigatrana e varfarina de 3,11 e 3,36 por 100 pacientes-ano que não atinge significância estatística ($p=0,31$) e corresponde a um NNH (*number needed to harm*) de 400 contra a varfarina. Quando avaliamos os sangramentos que ameaçam a vida, a taxa é de 1,45 e 1,80 por 100 pacientes-ano respectivamente, que é estatisticamente significativa ($p=0,04$) com NNH de 286 contra a varfarina. Entretanto, quando se avalia os sangramentos gastrointestinais, os resultados são contra a dabigatrana, com taxas de 1,51 versus 1,02 por 100 pacientes-ano,

1 Esta diferença corresponde à ocorrência de 58 eventos em 10.000 pacientes acompanhados por um ano.

2 Esta diferença corresponde à ocorrência de 28 eventos em 10.000 pacientes acompanhados por um ano.



atingindo significância estatística ($p < 0,001$) e com um NNH de 205. Desde 2012 há um alerta do FDA sobre este problema, com um NNH de 139.³

Apesar de ter sido colocado como desfecho de eficácia, a ocorrência de infarto agudo do miocárdio deve ser interpretada como desfecho de segurança, pois não há uma clara relação com fibrilação atrial. Neste caso, a taxa é de 0,74 e 0,53 por 100 pacientes-ano com significância estatística ($p=0,048$) e NNH de 477 contra a dabigatrana. Posteriormente, foi realizada uma metanálise com este e mais 6 estudos, onde apesar da incidência de infarto não ter sido significativamente maior em nenhum outro estudo, manteve-se a impressão inicial de maior risco de infarto, com OR de 1,33 (IC 95% 1,03 a 1,77)¹⁷. A taxa de infarto deve ser monitorada como potencial evento adverso em futuras publicações e controles de farmacovigilância.

Outra preocupação a respeito desta terapia está relacionada ao abandono por parte dos pacientes. As taxas de abandono da dabigatrana foram de 16% e 21% no 1º e 2º ano de seguimento e de 10% e 17% na varfarina. Considerando o escore CHADS₂ de cada intervenção, isto nos permite estimar a ocorrência de 68 AVC isquêmicos no grupo da dabigatrana e 44 no grupo da varfarina pelo abandono (24 AVC isquêmicos a mais com a dabigatrana).

Evidência sobre apixabana

Um único estudo avaliou a apixabana em relação à varfarina, o ARISTOTLE. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com o objetivo de avaliar a não inferioridade da apixabana para os desfechos: AVC isquêmico ou hemorrágico e embolismo sistêmico.

A randomização foi realizada considerando o uso prévio ou não de varfarina e independente em cada centro, limitando nossa confiança no processo, embora os grupos tenham sido semelhantes para os fatores de risco conhecidos.

Os desfechos de eficácia e segurança foram avaliados por um comitê “cego” para o braço de tratamento. Mais uma vez, o desenho do estudo não é o ideal para avaliação de eventos adversos e a eficácia não deveria avaliar de maneira conjunta eventos isquêmicos e hemorrágicos.

3 Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm> acessado 06/07/2015



O tempo médio de acompanhamento foi de 1,8 anos. Selecionados 18.201 pacientes com fibrilação atrial associada a pelo menos mais um fator de risco. Não houve diferença significativa em relação ao AVC isquêmico (HR 0,92; IC95% 0,74-1,13; P 0,42).

Houve diferença a favor da apixabana em relação a desfechos de segurança: sangramento importante (HR 0,69; IC95% 0,6-0,8; P < 0,001) e AVC hemorrágico (HR 0,51; IC95% 0,35-0,75; P < 0,001), que podem ter afetado a mortalidade por todas as causas (HR 0,89 IC95% 0,8-0,99; P < 0,047).

Evidência sobre rivaroxabana

Um único estudo avaliou a rivaroxabana em relação à varfarina, o ROCKET. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com o objetivo de avaliar a não inferioridade da rivaroxabana para os desfechos: AVC ou embolismo sistêmico.

Os resultados deste ensaio foram recentemente questionados, em dezembro de 2015, por Deborah Cohen (23). O dispositivo utilizado para controle do RNI, essencial na titulação do medicamento comparador (varfarina), foi submetido a um *recall* em 2014. Os resultados poderiam ser inferiores ao correto numa margem significativa clinicamente.

Os resultados principais destes ensaios encontram-se resumidos no Quadro 1 e o risco de viés na Figura 2.



QUADRO 1. RESUMO DOS RESULTADOS ENTRE OS NOVOS ANTICOAGULANTES VERSUS VARFARINA

Acrônimo	N	Duração média	Tratamento	Desfechos	Desfecho Principal (HR)	AVC isquêmico (HR)
RE-LY	18.113	2 anos	dabigatrana x varfarina	AVC isquêmico ou hemorrágico, ou embolia sistêmica	0,66 (0,53 a 0,82)	0,76 (0,60 a 0,98)
ROCKET AF	14.264	1,94 anos	rivaroxabana x varfarina	AVC isquêmico ou hemorrágico, ou embolia sistêmica	0,88 (0,75 a 1,03)	0,94 (0,75 a 1,17)
ARISTOTLE	18.201	1,8 anos	apixabana x varfarina	1º AVC isquêmico ou hemorrágico, ou embolia sistêmica	0,79 (0,66 a 0,95)	0,92 (0,74 a 1,13)

AVC: acidente vascular cerebral; HR = *hazard ratio*, N: número de pacientes randomizados

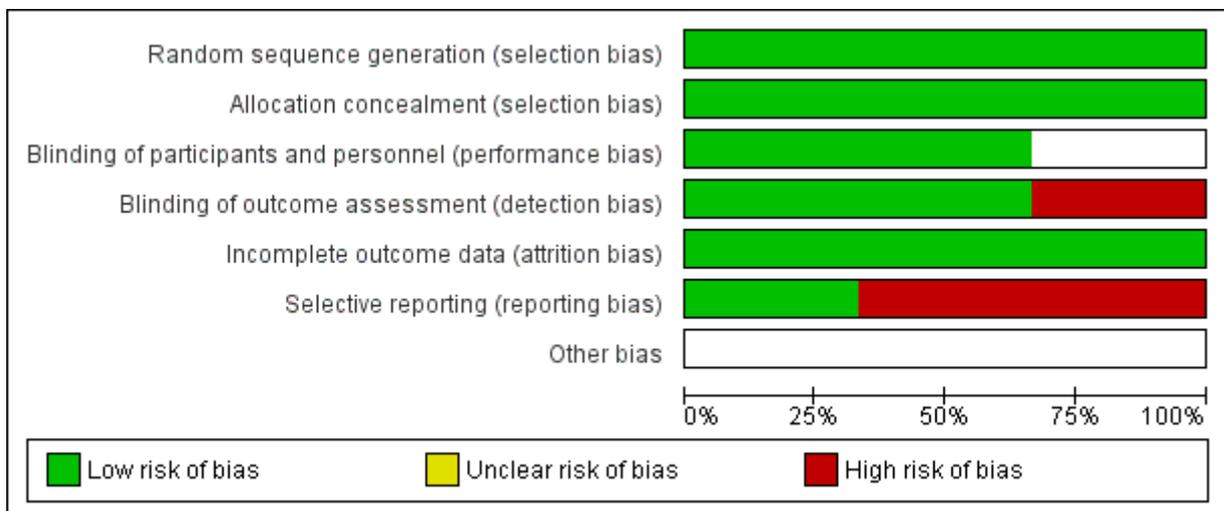


FIGURA 2. RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS SELECIONADOS



5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Pelo fato de não ser demonstrada a superioridade entre as opções avaliadas, não foi adotado um modelo em busca da custo-efetividade, mas sim, da comparação de custos.

Todos os custos deste relatório foram obtidos na perspectiva do SUS, utilizando o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), a CMED, o portal de compras do Governo Federal – Compras Governamentais e o sistema de informação do Ministério da Saúde (MS): Departamento de Informática do SUS - DATASUS. Os preços dos medicamentos foram pesquisados em 3 fontes, sendo adotado o menor valor. Foram pesquisados o sistema de informação CMED/ANVISA, o portal COMPRASNET (sem resultados de busca) e o BPS. O Banco de Preços em Saúde (BPS) é um sistema criado pelo Ministério da Saúde com objetivo de registrar e disponibilizar *on line* as informações das compras públicas e privadas de medicamentos e produtos para a saúde.

Os preços foram ajustados com o desconto de 18,77% dado pelo coeficiente de adequação de preços (CAP), desconto mínimo obrigatório instituído pela Resolução nº 4/2006 da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED/Anvisa) para produtos inseridos na lista de medicamentos com aplicação do CAP. Para essas tecnologias, a norma define um desconto que deve ser concedido pelos laboratórios e distribuidores farmacêuticos, nas vendas de medicamentos para o poder público (União, estados e municípios). O CAP é aplicado sobre o preço de fábrica (PF) dos produtos, conforme tabela 5. O objetivo é disciplinar e uniformizar o processo de compras públicas, contribuindo para reduzir os gastos do governo. Com o CAP, os menores preços foram obtidos pelo sistema CMED.

Custo da varfarina

Um tratamento com varfarina possui dois componentes de custo: o valor do medicamento e o exame de RNI. Segundo o portal de Compras Governamentais, o Instituto Nacional de Cardiologia/MS adquiriu em 2014, o medicamento varfarina pelo valor de R\$ 0,07/comprimido de 5 mg (foi escolhida esta concentração por ser a maior dose utilizada no estudo).

O reembolso pelo RNI (procedimento 02.02.02.014-2), segundo o SIGTAP, é de R\$ 2,73. Para o cálculo do custo anual deste tratamento adotou-se os pressupostos de que cada



paciente receberá 1 comprimido de 5 mg/dia e realizará 20 exames de controle por ano, num total de R\$ 80,15.⁴

Custo da dabigatrana

O custo da dabigatrana corresponde apenas ao tratamento com o medicamento. Conforme o CMED, o preço de fábrica do comprimido é de R\$ 2,461, o que corresponde a um custo anual de R\$ 1.354,15, considerando a dose de 150 mg 2 x ao dia (Tabela 5). Pelo BPS, o custo do comprimido foi de R\$ 2,48 (média ponderada).

Custo da apixabana

Conforme o CMED, o preço de fábrica do comprimido de 5 mg é de R\$ 2,458, o que corresponde a um custo anual de R\$ 1.350,50, considerando a dose de 5 mg 2 x ao dia (Tabela 5). Pelo BPS, o custo do comprimido foi de R\$ 2,65 (média ponderada).

Custo da rivaroxabana

Conforme o CMED, o preço de fábrica do comprimido é de R\$ 4,922, o que corresponde a um custo anual de R\$ 1.350,50, considerando a dose de 15 mg 1 x ao dia. Pelo BPS, o preço unitário foi de R\$ 4,74 (média ponderada).

4 Corresponde a $(365 * 0,07) + (20 * 2,73) = 80,15$



TABELA 5. CUSTOS DOS MEDICAMENTOS

Medicamento	PF	(1-CAP)	PCU	Unidades/ano	Custo ano
Apixabana	R\$ 2,458	81,23%	R\$ 1,85	730	R\$ 1.350,50
Rivaroxabana	R\$ 4,922	81,23%	R\$ 3,71	365	R\$ 1.354,15
Dabigatrana	R\$ 2,461	81,23%	R\$ 1,85	730	R\$ 1.350,50
Varfarina	-	-	-	-	R\$ 80,15
Comprimidos	-	-	R\$ 0,070	365	R\$ 25,55
Exame (RNI)	-	-	R\$ 2,73	20	R\$ 54,60

PF: preço de fábrica; 1-CAP: fator de correção para desconto do coeficiente de adequação de preços; PCU: preço de custo unitário ou custo por comprimido independente da concentração; Unidades/ano: quantidade de comprimidos ou exames necessários por ano; RNI: exame com cálculo da Razão Normalizada Internacional.

6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para estimar o impacto orçamentário foi necessário estimar a incidência de fibrilação atrial não valvar na população brasileira, informação esta que não está disponível. Desta forma, foram utilizados dados internacionais⁵ estratificados pela idade²². Utilizou-se como pressuposto que entre 30 a 90% dos pacientes utilizariam um novo anticoagulante.

Considerando a “Projeção da População das Unidades da Federação por sexo e grupos de idade” disponível no sítio do DATASUS⁶ entre os anos de 2012 e 2014, teremos a distribuição etária descrita na Tabela 6. Considerando a incidência do estudo já citado, seria possível estimar a quantidade de pacientes com fibrilação atrial não valvar (FANV), conforme a Tabela 7 e nas Tabelas 8 e 9, o número de pacientes que receberiam os novos anticoagulantes. Não foi contabilizada a faixa etária 0-19 anos porque nesta faixa etária não há indicação de utilização deste medicamento.

5 Incidence, Mortality, and Sex Differences of Non- Valvular Atrial Fibrillation: A Population-Based Study, Renoux C, Patenaude_V, Suissa S, J Am Heart Assoc. 2014 Nov 3;3(6):e001402.

6 <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/projpopuf.def>



TABELA 6. POPULAÇÃO BRASILEIRA ENTRE 2012 A 2014 SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA

Idade	População		
	2012	2013	2014
0 a 19 anos	66.183.630	65.673.039	65.128.502
20 a 29 anos	34.850.594	34.622.971	34.404.196
30 a 39 anos	31.566.134	32.298.433	32.957.427
40 a 49 anos	25.726.603	26.030.557	26.362.474
50 a 59 anos	19.707.179	20.330.396	20.927.345
60 a 69 anos	11.968.232	12.514.082	13.074.884
70 a 79 anos	6.324.432	6.524.142	6.744.057
80 anos ou mais	2.915.658	3.039.094	3.169.677

TABELA 7. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO BRASILEIRA COM FANV ENTRE 2012 A 2014 SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA

Idade (anos)	2012	2013	2014
0 a 19	4.633	4.597	4.559
20 a 29	9.061	9.002	8.945
30 a 39	14.520	14.857	15.160
40 a 49	23.154	23.428	23.726
50 a 59	46.115	47.573	48.970
60 a 69	78.272	81.842	85.510
70 a 79	99.547	102.690	100.574
80 ou mais	92.514	96.430	100.574
Total	367.816	380.419	388.018



TABELA 8. PRESSUPOSTO EM QUE 30% DA POPULAÇÃO BRASILEIRA COM FANV UTILIZARIA UM NOVO ANTICOAGULANTE

Idade (anos)	2012	2013	2014
20 a 29	2.718	2.701	2.684
30 a 39	4.356	4.457	4.548
40 a 49	6.946	7.028	7.118
50 a 59	13.835	14.272	14.691
60 a 69	23.482	24.553	25.653
70 a 79	29.864	30.807	30.172
80 ou mais	27.754	28.929	30.172
Total	108.955	112.747	115.038

TABELA 9. PRESSUPOSTO EM QUE 90% DA POPULAÇÃO BRASILEIRA COM FANV UTILIZARIA UM NOVO ANTICOAGULANTE

Idade (anos)	2012	2013	2014
20 a 29	8.155	8.102	8.051
30 a 39	13.068	13.371	13.644
40 a 49	20.839	21.085	21.353
50 a 59	41.504	42.816	44.073
60 a 69	70.445	73.658	76.959
70 a 79	89.592	92.421	90.517
80 ou mais	83.263	86.787	90.517
Total	326.865	338.240	345.113

Considerando que a média de diferença de custo entre os novos anticoagulantes e a varfarina é de R\$ 1.271,57, o gasto incremental a cada ano está resumido na Tabela 10.



TABELA 10. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ANUAL DOS NOVOS ANTICOAGULANTES

Ano	População (cenário 1)	População (cenário 2)	Custo Incremental médio (cenário 1)	Custo Incremental médio (cenário 2)
2012	108.955	326.865	R\$ 138.543.546,17	R\$ 415.630.638,50
2013	112.747	338.240	R\$ 143.365.326,97	R\$ 430.094.709,33
2014	115.038	345.113	R\$ 146.278.486,20	R\$ 438.834.187,03

Estima-se o impacto orçamentário nos próximos 5 anos para uma população estável nos 2 cenários conforme a Tabela 11.

TABELA 11. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO EM 5 ANOS

Horizonte 5 anos	Cenário 1	Cenário 2
Custo incremental	R\$ 731.392.431,00	R\$ 2.194.170.935,17

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências atualmente disponíveis sobre eficácia e segurança dos novos anticoagulantes orais (apixabana, dabigatrana e rivaroxabana) para prevenção de AVC isquêmico são baseadas em ensaios clínicos fase III de não inferioridade. Não foram localizadas até o momento evidências estatisticamente significativas para apixabana e rivaroxabana em relação ao desfecho prevenção de AVC isquêmico.

Vantagens oferecidas pelos novos anticoagulantes incluem a conveniência de não necessitar de testagem rotineira da coagulação (RNI) e a ausência de interações com alimentos. Dentre as desvantagens, além de seus maiores custos, destacam-se a impossibilidade de uso em pacientes com insuficiência renal grave, o uso em duas doses diárias, a impossibilidade de controlar seu efeito por testes laboratoriais, e a ausência de antídoto. Em relação à dabigatrana, os efeitos gastrointestinais impossibilitam o uso em uma parcela dos pacientes.



8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 38ª reunião do plenário do dia 05 e 06/08/2015 apreciaram a proposta de incorporação de anticoagulação em pacientes com fibrilação atrial não valvar. Trata-se da avaliação dos estudos existentes sobre os novos medicamentos anticoagulantes na prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico em pacientes com fibrilação atrial crônica não valvar. As evidências científicas disponíveis na literatura sobre a eficácia e segurança dos novos medicamentos (apixabana, dabigatrana e rivaroxabana) se resumem a 3 ensaios clínicos randomizados duplo cego de não inferioridade comparada à varfarina, sendo um ECR para cada um dos novos medicamentos. Todos são estudos pivotais (que embasaram os registros de comercialização desses produtos), pois comprovaram que os novos medicamentos são não inferiores à varfarina. Considerou-se que não é viável assumir eficácia superior a partir de um estudo de não inferioridade.

Os membros da CONITEC presentes deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação da apixabana, rivoraxabana e dabigatrana para prevenção de Acidente Vascular Cerebral em pacientes com Fibrilação Atrial crônica não valvar no SUS. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública.

9. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública está resumida abaixo, com as considerações apropriadas. O número de contribuições está resumido na figura 2. Foram 31 contribuições de pacientes ou representação de pacientes, 24 contribuições de profissionais ou sociedade de saúde e 19 de interessados no tema.



FIGURA 3. DISTRIBUIÇÃO DE ACORDO COM O TIPO DE PARTICIPAÇÃO NA CONSULTA PÚBLICA.

Dentre as 19 contribuições enviadas pelas pessoas físicas, excluindo aquelas fora do tema (10 contribuições relacionadas à hepatite), os principais questionamentos (2) foram em relação a real limitação dos estudos de não inferioridade, a redução de eficácia da varfarina por causa do TTR (tempo na faixa terapêutica) (2) e o maior número de acidentes vasculares hemorrágicos (1) com a varfarina.

Resposta: Consideramos que a decisão da não incorporação foi independente dos NOACs terem sido avaliados em estudos de não inferioridade. As contribuições referentes ao TTR não apresentaram referências que sustentassem sua afirmação. Quanto ao risco de sangramento intracraniano, a diferença entre a varfarina e os NOACs é de 51 sangramentos em 10.000 pacientes/ano, o que torna o impacto deste desfecho muito pequeno.

A Secretaria de Joinville relata problemas de judicialização e quer a incorporação para resolvê-los: “Em Joinville temos diversas ações judiciais solicitando os novos anticoagulantes com a justificativa médica de que o paciente fez uso da varfarina e teve hemorragia. Resta saber quais alternativas o SUS oferece quando o médico contraindica o uso da varfarina”.

Resposta: O sangramento é um evento adverso de todos os anticoagulantes, sendo as hemorragias do trato digestivo mais frequentes com as NOACs do que com a varfarina. O AVE hemorrágico é mais frequente com a varfarina, mas após este evento a substituição por outro anticoagulante não seria segura.

Em relação ao modelo utilizado, observamos os seguintes questionamentos:

1- O modelo deveria utilizar a rivaroxabana como droga de escolha.



Resposta: A rivaroxabana não deve ser considerada como tecnologia válida pois não evita AVC isquêmico segundo o estudo ROCKET-AF HR= 0,94 (0,75 a 1,17), p=0,58.

2- Os estudos com NOAC tem maior número de pacientes que os estudos com varfarina.

Resposta: O maior número de participantes nos novos estudos não altera os achados.

3- Questiona a análise crítica do não mascaramento do uso de dabigatrana afirmando que o desenho eliminaria o risco de viés.

Resposta: Apesar do desenho PROBE ter sido criado para reduzir o viés de expectativa, não é possível afirmar que ele o elimina por completo.

4- Não há mecanismo comprovado de relação entre infarto de miocárdio e NOACs.

Resposta: Concordamos que não há mecanismo farmacológico que justifique o aumento de risco de IAM por NOAC e que seu efeito, em termos absolutos, é pequeno. Todavia, optou-se por assumir um modelo conservador em virtude da presença do risco.

5- Deveriam ser acrescentadas no modelo o valor de consultas médicas para o acompanhamento dos pacientes em uso da varfarina.

Resposta: Da mesma forma que deveríamos acrescentar 20 consultas de acompanhamento para a varfarina, seria necessário acrescentar algumas consultas para os NOACs, no caso, consideramos 4 /ano. O ICER mudaria de R\$ 709.485,20 para R\$ 651.616,60 o que não afeta a decisão.

6- Os NOACs são aprovados pelo NICE.

Resposta: nossa avaliação independe da recomendação do NICE. Utilizamos perspectivas, valores e impactos nacionais.

7- Afirma que 2 doses diárias dos NOACs versus dose única da varfarina seria bom porque minimizaria as flutuações do nível e facilitaria o manejo pois tem meia-vida mais curta.

Resposta: Segundo o comentário da Bayer – rivaroxabana, isto não é tão claro assim. Corroborando a importância da posologia com o uso dos novos anticoagulantes orais, o guia europeu de uso de novos anticoagulantes orais descreve que a persistência ao tratamento para a prevenção de eventos tromboembólicos é uma grande preocupação com a utilização dos novos anticoagulantes orais devido ao rápido término de ação desses fármacos e que o regime de dose única diária está relacionado a uma maior aderência ao tratamento quando



comparado com dose de 2 vezes ao dia em pacientes com doenças cardiovasculares e com fibrilação atrial.⁷

8- Questionamento da afirmação: ...Dentre as desvantagens destacamos: (...) a ausência de antídoto...pois existe um antídoto (idarucizumabe) ainda não disponível no Brasil.

Resposta: Quando o idarucizumabe estiver liberado pela ANVISA, a empresa pode pedir uma revisão.

9- O Anexo pradaxa.pdf é um dossiê com evidências e opiniões de sociedade ou entidades governamentais. Porém, é centrado no desfecho composto de eventos embólicos + AVC e não apresenta contribuição direta ao relatório.

Resposta: O documento apresenta uma introdução clássica e uma revisão sistemática de estudos de comparação indireta, porém para todo e qualquer desfecho e não para AVC isquêmico. Não foi apresentada uma contribuição direta em relação ao relatório. Desta forma, não há necessidade de modificação.

10- A Sociedade Brasileira de arritmia cardíaca contribuiu com alguns questionamentos.

10.1 Afirma não ter sido dado a referência isolada dos artigos que demonstram a eficácia da varfarina e sim a referência de metanálise.

Resposta: Está certo, há de se considerar que para o relatório utilizou-se a mesma metanálise que foi base dos 3 estudos centrais do NOAC. Não se disponibilizaram as referências pois estas se encontram na própria metanálise. Citam ainda uma outra metanálise e uma atualização da metanálise utilizada, com o mesmo resultado.

10.2- Questionam a não citação da metanálise de Ruff e colaboradores.

Resposta: O referido artigo apresenta resultados com os 3 medicamentos analisados e edoxabana. Os estudos principais foram os utilizados no relatório, o referido artigo apresenta diferenças significativas de “AVC, hemorragia intracraniana e mortalidade” como afirma a SOBRAC; nenhum deste sendo o motivo da consulta. Há de se considerar que o efeito sobre a mortalidade é pequeno (RAR = 0.008 ou 8 em 1000, NNT=129) e que não foi apresentado o resultado: “increased gastrointestinal bleeding (1.25, 1.01–1.55; p=0.04).”

10.3- Questiona não existir análise ampla das evidências sobre rivaroxabana e apixabana.

⁷ Heidbuchel H et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace, 2015 Aug 31.



Resposta: Não apresentaram benefício na prevenção de AVC isquêmico.

10.4- Queixa genérica da falta de especificação dos métodos empregados do modelo.

Resposta: Não havendo uma especificação do que precisa ser esclarecido não há como atender a demanda.

10.5- Refere o artigo de Pepe e colaboradores que mostraria o benefício no SUS.

Resposta: Como já foi respondido em outra oportunidade, as propostas de modificação são baseadas em um estudo com um painel de especialistas não descrito, com pressupostos muito fortes não justificados e que apresenta como resultado um ICER de R\$ 39.741,00/ano de vida ganho e não para AVC isquêmico evitado.

As contribuições da consulta pública não apresentaram novas evidências que justificassem alteração do parecer inicial.

10. DELIBERAÇÃO FINAL

Considerando as questões apresentadas, os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 04/11/2015 deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação da apixabana, rivaroxabana e dabigatrana para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial crônica não valvar.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 157/2015.

11. DECISÃO

PORTARIA Nº 11, DE 4 DE FEVEREIRO DE 2016

Torna pública a decisão de não incorporação dos medicamentos apixabana, rivaroxabana



e dabigatrana para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial crônica não valvar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Ficam não incorporados os medicamentos apixabana, rivaroxabana e dabigatrana para Prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial crônica não valvar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

EDUARDO DE AZEREDO COSTA

Publicado no DOU nº 26 de 10 de fevereiro de 2016, pág. 48.



12. REFERÊNCIAS

1. Moreira D.A.R. Fibrilação Atrial. São Paulo: Lemos Editorial, 2003.
2. Mano, R. Abordagem Clínica na Fibrilação Atrial. Livro Virtual, 2009. Disponível: <http://www.manuaisdecardiologia.med.br/Arritmia/Fibrilacaoatrial.htm> - Acesso em 28 de maio de 2015.
3. Zimmerman L.; Fenelon G.; Martinelli Filho M.; Grupi C.; Atié J.; Lorga Filho A.; e cols. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arq. Bras. Cardiol. 2009; 92(6 Supl.1): 1-39
4. Cheng A., Kumar K. Overview of atrial fibrillation. UptoDate. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-atrial-fibrillation?source=search_result&search=fibrila%C3%A7%C3%A3o+atrial&selectedTitle=1~150 – Acesso em 20 de maio de 2015.
5. Crawford, M.H. Current Diagnosis & Treatment in Cardiology. 2ª edition. United States: Lange, 2003, p. 450-453.
6. Serrano Junior CV, Fenelon G, Soeiro AM, Nicolau JC, Piegas LS, Montenegro ST, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2013; 101 (3Supl.3): 1-93
7. Ministério da Saúde. Anvisa. Bulário Eletrônico. Bula Eliquis. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3335702015&pIdAnexo=2575344 . Acesso em 28 de maio de 2015.
8. Ministério da Saúde. Anvisa. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Listas de Preços de Medicamentos. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/bQd5>. Acesso em 17 de julho de 2015.
9. Ministério da Saúde. Anvisa. Bulário Eletrônico. Bula Pradaxa. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4038542015&pIdAnexo=2614503 . Acesso em 28 de maio de 2015.
10. Ministério da Saúde. Anvisa. Bulário Eletrônico. Bula Xarelto. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11301362014&pIdAnexo=2370899 . Acesso em 28 de maio de 2015.



11. Ministério da Saúde. Anvisa. Bulário Eletrônico. Bula Marevan. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8734612014&pIdAnexo=2243449 . Acesso em 28 de maio de 2015.
12. Connolly, S. J.; Ezekowitz, M. D.; Yusuf, S.; Eikelboom, J.; Oldgren, J.; et al. R. E.-L. Y. S. C. and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation., *N Engl J Med* 361 : 1139-1151,(2009) .
13. Granger, C. B.; Alexander, J. H.; McMurray, J. J. V.; Lopes, R. D.; Hylek, E. M.; et al. A. R. I. S. T. O. T. L. E. C. and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365 : 981-992,(2011) .
14. Patel, M. R.; Mahaffey, K. W.; Garg, J.; Pan, G.; Singer, D. E.; et al. R. O. C. K. E. T. A. F. I. . Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365 : 883-891,(2011) .
15. Hart, R. G.; Benavente, O.; McBride, R. and Pearce, L. A. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis., *Ann Intern Med* 131 : 492-501,(1999) .
16. Saxena, R. and Koudstaal, P. J. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* : CD000185,(2004) .
17. Uchino, K. and Hernandez, A. V. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 172 : 397-402,(2012) .
18. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS — SIGTAP: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>, Último acesso em 09/07/2015.).



19. Brasil. Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão. Portal de Compras do Governo Federal. Compras Governamentais. Disponível em: <http://www.comprasgovernamentais.gov.br/> . Último acesso em: 14 de maio de 2015.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. DATASUS. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>. Último acesso em: 14 de julho de 2015.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/banco-de-precos-em-saude> . Último acesso em: 14 de julho de 2015.
22. Renoux, C.; Patenaude, V. and Suissa, S. Incidence, mortality, and sex differences of non-valvular atrial fibrillation: a population-based study. J Am Heart Assoc 3 : e001402,(2014) .