

NOTA TÉCNICA Nº 775/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Gabinete do Juizado Especial Federal de Guaratinguetá
- 1.3. Processo nº: 5000962-36.2022.4.03.6340
- 1.4. Data da Solicitação: 07/03/2023
- 1.5. Data da Resposta: 09/03/2023

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 15/08/1934 – 88 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Lorena/SP
- 2.4. Histórico da doença: Fibrilação Atrial Crônica + Cardiopatia Dilatada – CID I42 e I47

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: medicamento - RIVAROXABANA 15mg (XARELTO)
- 4.2. Princípio Ativo: RIVAROXABANA
- 4.3. Registro na ANVISA: 1705600480187
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS: Varfarina, enoxaparina
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Sim
- 4.7. Custo da tecnologia:
 - 4.7.1. Denominação genérica: RIVAROXABANA
 - 4.7.2. Laboratório: BAYER S.A.
 - 4.7.3. Marca comercial: XARELTO
 - 4.7.3. Apresentação: 20 MG COM REV CT BL AL PVC/PVDC X 28
 - 4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 195,80
 - 4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 344,95
- 4.8. Tratamento mensal:
 - 4.8.1. Dose diária recomendada: 01 cp 1x dia
- 4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CEMED. Referência fevereiro de 2023. Disponível em:
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capalistas-de-precos>
- 4.10. Recomendações da CONITEC: Em 2016, a CONITEC, em seu relatório de recomendação sobre o uso de Apixabana, rivoraxabana e dabigratana em pacientes com fibrilação atrial não valvar (FANV), recomendou a não incorporação da apixabana,

rivaroxabana e dabigatrana para prevenção de Acidente Vascular Cerebral em pacientes com Fibrilação Atrial crônica não valvar no SUS.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A fibrilação atrial é uma doença que causa uma desordem do sistema de condução elétrica dos átrios (câmaras superiores do coração). A desordem leva a um ritmo cardíaco rápido e irregular, bem como a perda da contração correta dos átrios. A FA é caracterizada por sintomas como palpitações, dispneia e tontura. Além disso, a doença apresenta importante repercussão na qualidade de vida dos indivíduos, devido as consequências clínicas, principalmente pelos fenômenos tromboembólicos, especialmente, o acidente vascular cerebral (AVC). O manejo da doença é baseado na melhoria dos sintomas, pelo controle de ritmo ou frequência cardíaca, e na prevenção dos fenômenos tromboembólicos (AVC). O tratamento pode incluir medicamentos como os antiagregantes plaquetários, ácido acetilsalicílico, antagonista da vitamina K, principalmente o derivado cumarínico varfarina, e novos anticoagulantes orais.

Existem sólidas evidências sobre o benefício da anticoagulação em pacientes com fibrilação atrial. Por outro lado, a terapia com anticoagulantes pode provocar complicações hemorrágicas. O Sistema Único de Saúde fornece medicamentos e procedimentos para tratar fibrilação atrial, o anticoagulante oral disponível é a varfarina. O uso da varfarina depende do ajuste de dose conforme exame de tempo de protrombina, devendo permanecer com INR (relação normatizada internacional) entre 2,0-3,0. Por isso, os pacientes em uso de varfarina devem realizar exames frequentes para avaliar o valor de INR, valores acima de 3,0 podem causar sangramento e abaixo de 2,0 diminuem eficácia de anticoagulação. Existe ainda o risco de interação medicamentosa e com a alimentação que podem alterar os níveis de INR e interferir com a ação da varfarina.

O tratamento da fibrilação atrial pode incluir ainda outros medicamentos não incorporados no SUS como os anticoagulantes orais de ação direta (DOACs) que não necessitam de monitorização de nível sérico, e têm dose fixa, não necessitando que o paciente faça controle de INR.

Rivaroxabana é um anticoagulante (diminui a coagulabilidade do sangue) e está indicada para, dentre outras indicações, diminuir o risco de acidentes vasculares cerebrais em pessoas com fibrilação atrial. Entre os anticoagulantes temos os inibidores de vitamina K (warfarina é seu representante) e os anticoagulantes orais de ação direta (DOACs da sigla em inglês), que inclui a dabigatrana (inibidor direto da trombina) e os inibidores do Fator Xa, como a apixabana e rivaroxabana. O SUS fornece warfarina, um inibidor da vitamina K, que se mostra bastante útil para tal fim. Apresenta como vantagem um menor custo, mas necessita de ajustes regulares da dose e apresenta muitas interações medicamentosas,

dificultando o seu uso. Vários estudos compararam a eficácia da warfarina com os DOACs, e esses estudos mostram não-inferioridade deles em relação à warfarina, e possivelmente com menores riscos de sangramento

Estudos clínicos apontam para a não inferioridade da dabigatrana (outro DOAC) em comparação ao tratamento com varfarina para o AVC e embolia sistêmica, inclusive, na dose de 150 mg foi superior ao tratamento com varfarina (dabigatrana 150 mg reduziu 34% do risco de AVC/embolia sistêmica versus varfarina). Risco de sangramento maior e menor e sangramento intracraniano mostrou-se menor com o uso da dabigatrana.

Estudo de 2017 publicado no New England Journal of Medicine avaliou pacientes com fibrilação atrial e infarto do miocárdio com stent que usaram medicação antiagregante +varfarina e medicação antiagregante + dabigatrana mostrou menor risco de sangramento no grupo que usou dabigatrana.

O estudo ROCKET AF avaliou o uso da rivaroxabana comparado com o uso de dose ajustada de varfarina na eficácia em reduzir acidente vascular cerebral (AVC) e embolia periférica, além de avaliar a segurança baseado na incidência de sangramentos. Este estudo mostrou uma não inferioridade da rivaroxabana com relação a varfarina na redução de AVC e embolia periférica, na análise por intenção de tratar. Na análise das pessoas que realmente usaram a medicação, o uso da rivaroxabana foi superior a varfarina em relação a eficácia. Com relação a segurança, a incidência de sangramentos graves ou sangramentos não graves clinicamente significativos foi semelhante nos dois grupos. Na avaliação destes sangramentos, houve maior sangramento gastrointestinal, maior queda de hemoglobina e maior necessidade de transfusão no grupo que usou rivaroxabana e maior risco de sangramento em locais críticos, maior incidência de AVC hemorrágico e de sangramento fatal com o uso da varfarina. A II Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial de 2016 colocava o uso da varfarina e dos anticoagulantes orais diretos (DOACs), dentre eles a rivaroxabana, com o mesmo nível de indicação para pacientes com fibrilação atrial não valvar (FANV). Em 2016, a CONITEC, em seu relatório de recomendação sobre o uso de Apixabana, rivoraxabana e dabigatrana em pacientes com FANV, recomendou a não incorporação da apixabana, rivoraxabana e dabigatrana para prevenção de Acidente Vascular Cerebral em pacientes com Fibrilação Atrial crônica não valvar no SUS. Não há comparação direta entre os diversos DOACs. Uma metanálise em rede de 2017 mostrou uma mortalidade menor com o uso de DOACs comparado a varfarina, e avaliando a rivaroxabana, com resultados semelhantes ao estudo ROCKET AF. Outra metanálise da Cochrane avaliando o uso de DOACs em FANV mostrou que o uso de DOACs diminuiu a incidência de AVC isquêmico e diminuiu a incidência de sangramentos maiores e diminuiu a mortalidade por qualquer causa. O Guideline Europeu para manejo da Fibrilação Atrial de 2020 recomenda o uso preferencial de um DOAC ao invés de varfarina para pacientes com FA não valvar.

Trabalhos comparando os diversos DOACs (dabigatrana, apixabana, rivaroxabana, edoxabana) sugerem que não há diferenças significativas entre eles na diminuição de eventos ou em risco de sangramento. Os trabalhos não são definitivos pois não foram realizadas comparações diretas.

O parecer atual preliminar da CONITEC para incorporação dos DOACs foi não favorável.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Mesma eficácia na incidência de AVC isquêmico e diminuição de sangramentos maiores com o uso de DOACs em comparação com a warfarina

5.3. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Há evidência na literatura de que o uso de DOACs é não inferior a warfarina na profilaxia de AVC isquêmico e/ou embolia sistêmica em pacientes com FANV, com diminuição de sangramentos graves. O uso da warfarina exige frequentes controles de exames, com um aumento de custo total, quer seja de transporte, quer seja dos exames em si e das consultas regulares.

O parecer atual preliminar da CONITEC para incorporação dos DOACs foi não favorável.

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

() SIM, com potencial risco de vida

(X) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

() NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883-91.

Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, Lorga Filho AM, D'Avila A, de Paola AAV, Kalil CA, Moreira DAR, Sobral Filho DC, Sternick EB, Darrieux FCC, Fenelon G, Lima GG, Atié J, Mateos JCP, Moreira JM, Vasconcelos JTM, Zimmerman LI, Silva LRL, Silva MA, Scanavacca MI, Souza OF II Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia: Volume 106, Nº 4, Supl. 2, abril 2016.*

Relatório de Recomendação. Apixabana, rivoraxabana e dabigatana em pacientes com fibrilação atrial não valvar. CONITEC 2016

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Anticoagulantes_final.pdf

López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, Davies PA, Bodalia PN, Bryden PA, Welton NJ, Hollingworth W, Caldwell DM, Savović J, Dias S, Salisbury C, Eaton D, Stephens-Boal A, Sofat R. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017 Nov 28;359:j5058.

Bruins Slot KMH, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No.: CD008980.

Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498.

Fuster, V., Rydén, L. E., Asinger, R. W., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Frye, R. Torbicki, A. (2001). ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). In *Circulation* (Vol. 104). <https://doi.org/10.1161/circ.104.17.2118>

Kmh, B. S., & Berge, E. (2018). cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008980.pub3.www.cochranelibrary.com>

Naganuma, M., Shiga, T., Nagao, T., Suzuki, A., Murasaki, K., & Hagiwara, N. (2017). Effectiveness and safety of dabigatran versus warfarin in “real-world” Japanese patients with atrial fibrillation: A single-center observational study. *Journal of Arrhythmia*, 33(2), 107–110. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2016.07.007>

[Ying Bai](#), [Hai Deng](#), [Alena Shantsila](#), [Gregory Y H Lip](#). Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017 Apr;48(4):970-976

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP