



**NOTA TÉCNICA AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE (ATS) Nº 474**

**Solicitante:**

Juiz Dr. Alfredo Rolim Pereira da 02ª Vara de Pacajus

**Número do processo:**

0050637-92.2020.8.06.0136

**Data:** 28/09/2020

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

**SUMÁRIO**

TÓPICO	Pág
1. Tema	02
2. Considerações teóricas	2-5
3. Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos	5-11
4. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação/material	12
5. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	12
6. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	13-14
7. Conclusões	14
8. Respostas aos questionamentos	14-15
9. Referências	15-16



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema:

Trata-se de Nota Técnica para Avaliação Tecnológica para o uso da Rivaroxabana (Xarelto<sup>®</sup>) em paciente J. dos S. Alcântara, brasileira, residente em Pacajus-CE, segundo relatório médico portadora de Trombose venosa profunda (TVP), Hipertensão arterial e Diabetes, CID10: I10.0(Hipertensão essencial) e E10.9(Diabetes mellitus insulino-dependente – sem complicações). Solicitado o uso de Rivaroxabana (Xarelto<sup>®</sup>) 20mg, via oral, uma vez ao dia, uso contínuo para o tratamento da TVP.

### 2) Considerações teóricas

**Trata-se de atualização de nota técnica (NT) em versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação de indicação e critérios estabelecidos na literatura.**

O tratamento anticoagulante com antagonistas da vitamina K (AVK) é recomendado para pacientes com tromboembolismo venoso. A maioria dos pacientes recebe pelo menos 3 meses de tratamento sendo o tratamento de longo prazo recomendado se houver fatores de risco para recorrência, como episódios trombóticos múltiplos. Na ausência de contraindicações claras para a terapia anticoagulante, o risco de sangramento importante com terapia prolongada com AVK após tromboembolismo venoso é de aproximadamente 1% ao ano. O risco de hemorragia grave, juntamente com a necessidade de monitoramento laboratorial frequente e ajustes de dose, torna o tratamento de longo prazo problemático.



Varfarina e NOACs (novos anticoagulantes orais – sigla do inglês), como apixabana, **rivaroxabana**, edoxabana e dabigatrana, demonstraram eficácia no manejo da fibrilação atrial (FA), **trombose venosa profunda (TVP)** e embolia pulmonar (PE). Embora já em uso mundial há mais de meio século, a varfarina apresenta algumas limitações ao seu uso: grande variabilidade individual, com necessidade frequente de monitorização do seu efeito, interferência com alimentação e com vários medicamentos comumente utilizados na prática diária. Os NOACS não apresentam essas limitações, porém o custo e falta de monitoramento/antídoto podem impactar negativamente o seu uso.

Segundo relatório médico anexo a paciente de 66 anos, portadora de TVP, HAS e DM já se submeteu a tratamento ofertado pelo SUS para Trombose venosa profunda, porém não indicou qual o tratamento nem os motivos de sua ineficiência/ineficácia.

A substância ativa de Xarelto® é a rivaroxabana, que pertence a um grupo de medicamentos chamados de agentes antitrombóticos, os quais impedem a formação do trombo, ou seja, impedem a coagulação do sangue no interior do vaso sanguíneo. Xarelto® (rivaroxabana) age inibindo a ação do fator de coagulação Xa (elemento necessário para a formação do coágulo) e reduz assim a tendência do sangue formar coágulos.

A rivaroxabana (Xarelto®) tem indicação em bula aprovada pela ANVISA:

Xarelto® (rivaroxabana)10mg é indicado para a prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril.



Xarelto® (rivaroxabana) 2,5 mg, coadministrado com ácido acetilsalicílico 100 mg, é indicado para prevenção de eventos aterotrombóticos (acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e morte cardiovascular) em pacientes adultos com doença arterial coronariana (DAC) ou doença arterial periférica (DAP) sintomática em alto risco de eventos isquêmicos.

Xarelto® (rivaroxabana) é indicado para o tratamento de trombose nas veias profundas e prevenção de trombose nas veias profundas e embolia pulmonar recorrentes, em adultos.

Xarelto® (rivaroxabana) é indicado para o tratamento de embolia pulmonar e para prevenção de embolia pulmonar e trombose nas veias profundas recorrentes, em adultos.

Xarelto® (rivaroxabana) é indicado para prevenção de derrame (AVC) e de formação de coágulo em outros vasos sanguíneos (embolia sistêmica) em pacientes adultos com arritmia do coração (fibrilação atrial não-valvular) que apresente um ou mais fatores de risco, como insuficiência cardíaca congestiva, pressão alta, 75 anos de idade ou mais, diabetes mellitus, derrame ou ataque isquêmico transitório anteriores.

Xarelto® (rivaroxabana) é apresentado na forma de comprimidos revestidos em cartucho com blister contendo 10 ou 30 comprimidos revestidos de 10 mg, 15mg e 20mg.

A dose recomendada para o tratamento inicial da TVP (trombose venosa profunda) e embolia pulmonar (EP) agudas é de 15 mg de Xarelto® (rivaroxabana) duas vezes ao dia para as três primeiras semanas, seguida



por 20 mg uma vez ao dia para a continuação do tratamento e para a prevenção da TVP e da EP recorrentes. Após a conclusão de pelo menos 6 meses de tratamento, o médico assistente pode decidir continuar o tratamento com um comprimido de 10 mg uma vez ao dia ou um comprimido de 20 mg uma vez ao dia com base em uma avaliação de risco individual de TVP ou EP recorrente em relação ao risco de sangramento.

### 3) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos

**Robertson L, Kesteven P e McCaslin JE** em uma meta-análise da Cochrane (2015) de 11 RCTs (N = 27.945) comparou inibidores diretos da trombina, inibidores do fator Xa (rivaroxaban, apixaban e edoxaban) e anticoagulantes padrão (heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular e antagonistas da vitamina K, como varfarina) no tratamento do tromboembolismo venoso (TEV) e EP. Oito dos ECRs (N = 16.356) compararam os inibidores do fator Xa com os anticoagulantes padrão; quatro (N = 9.428) compararam a rivaroxabana com anticoagulantes padrão (meta de razão normalizada internacional de 2 a 3). Os resultados primários incluíram TEV recorrente, TVP recorrente e EP fatal e não fatal. Após três meses, houve uma tendência significativa a favor dos inibidores do fator Xa em comparação com a varfarina para a prevenção de TEV recorrente (cinco ensaios, três com rivaroxabana; N = 5.001; odds ratio [OR] = 0,69; intervalo de confiança de 95% [CI ], 0,48 a 0,99) e TVP recorrente (quatro ensaios, dois com rivaroxaban; N = 4.917; OR = 0,51; IC de 95%, 0,31 a 0,84). Quando o tratamento foi estendido além de três meses, não houve diferenças



significativas nas taxas de TEV recorrente (três ensaios, um com rivaroxaban; N = 11.355; OR = 0,97; IC de 95%, 0,78 a 1,22) ou TVP recorrente (três ensaios, um com rivaroxabana; N = 11.355; OR = 0,87; IC de 95%, 0,63 a 1,20) em comparação com varfarina. No geral, houve uma diminuição significativa nas taxas de TEV recorrente com inibidores do fator Xa em comparação com anticoagulantes padrão em três meses (oito ensaios; N = 16.356; OR = 0,69; IC de 95%, 0,48 a 0,99), mas não quando o tratamento foi estendido além de três meses (OR = 0,97; IC 95%, 0,78-1,22). As taxas de EP fatal e não fatal foram semelhantes entre os inibidores do fator Xa e a varfarina; nenhum estudo comparando a rivaroxabana com a varfarina para o desfecho primário da prevenção de PE durou mais de três meses.

**Robertson L, Kesteven P e McCaslin JE** em outra meta-análise da Cochrane (2015) de cinco RCTs (N = 7.897) examinaram a eficácia dos inibidores diretos da trombina e inibidores do fator Xa versus anticoagulantes padrão (heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular e varfarina) para o tratamento de longo prazo de PE. Três dos ECRs testaram inibidores orais do fator Xa, como a rivaroxabana, para a prevenção de EP recorrente. Os desfechos primários incluíram PE recorrente, TEV recorrente ou TVP clinicamente evidente. Os desfechos secundários incluíram mortalidade por todas as causas e efeitos adversos, como sangramento importante. Não houve diferenças significativas entre os inibidores orais do fator Xa (incluindo rivaroxaban) e varfarina para PE recorrente (dois ensaios, um com rivaroxaban; N = 4.509; OR = 1,08; IC de 95%, 0,46 a 2,56). No geral,



havia muita heterogeneidade para formar uma análise conjunta da eficácia dos inibidores do fator Xa para a prevenção de PE recorrente.

**Cohen AT, Hamilton M, Bird A, et al** em uma revisão sistemática de 11 RCTs (N = 11.104) avaliaram a eficácia relativa e segurança dos inibidores diretos da trombina, inibidores do fator Xa, aspirina e varfarina para tratamento prolongado (mais de três meses) e prevenção de TEV em adultos que receberam tratamento anterior para VTE. Quatro desses estudos compararam os inibidores diretos da trombina e os inibidores do fator Xa vs. Placebo ou varfarina (meta de razão normalizada internacional de 2 para 3). Os desfechos primários incluíram TEV e morte relacionada a TEV, eventos hemorrágicos maiores ou clinicamente relevantes não importantes e mortalidade por todas as causas. Resultados adicionais incluíram EP não fatal, TVP e morte relacionada a TEV (ou seja, qualquer evento relacionado a TEV que resultou em morte, ou onde o TEV não pode ser descartado como causa de morte). Com base em dados agrupados, os autores compararam a rivaroxabana com dabigatrana, apixabana e varfarina (meta de razão normalizada internacional de 2 a 3). Quando a rivaroxabana foi comparada com a varfarina, não houve diferenças significativas nas taxas de TEV e mortalidade relacionada a TEV (risco relativo [RR] = 2,34; intervalo de credibilidade de 95% [CrI], 0,79 a 6,76), EP não fatal (RR = 2,30; 95% CrI, 0,20 a 29,87), mortalidade por todas as causas (RR = 2,25; 95% CrI, 0,06 a 39,25) ou eventos hemorrágicos (RR = 0,99; 95% CrI, 0,37 a 2,74). Este estudo foi financiado pela indústria farmacêutica.

**Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al** em uma diretriz de consenso (CHEST) publicada em 2016 recomendam para TEV (TEV e/ou TEP) na ausência de



câncer, como terapia anticoagulante em longo prazo, dabigatрана (Grau 2B), rivaroxabana (Grau 2B), apixabana (Grau 2B) ou edoxabana (Grau 2B), ao invés de antagonistas de vitamina K [recomendações fracas (Grau 2) com base em evidência de qualidade moderada (Grau B)]; sugere ainda antagonistas de vitamina K ao invés de heparina de baixo peso molecular (HBPM) (Grau 2C). No entanto, esta diretriz não contém evidências mais recentes, incluindo as meta-análises discutidas anteriormente.

Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à rivaroxabana ou a qualquer outro componente do produto; em pacientes com sangramento ativo clinicamente significativo (por exemplo, sangramento intracraniano, sangramento gastrointestinal); e ainda em pacientes com doença hepática associada à coagulopatia, levando a um risco de sangramento clinicamente relevante.

Não foram estabelecidas segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) em mulheres grávidas. Dados em animais mostram que a rivaroxabana atravessa a barreira placentária. Portanto, o uso de Xarelto® (rivaroxabana) é contraindicado durante toda a gravidez. Não foram estabelecidas segurança e eficácia de Xarelto® (rivaroxabana) em mulheres lactantes. Dados em animais indicam que a rivaroxabana é secretada no leite materno. Portanto, Xarelto® (rivaroxabana) só pode ser administrado depois que for descontinuada a amamentação.

Xarelto® (rivaroxabana), como outros antitrombóticos, deve ser utilizado com cautela em pacientes com risco aumentado de sangramento, tais como:





- distúrbios hemorrágicos adquiridos ou congênitos;
- hipertensão arterial grave não controlada;
- doença gastrintestinal ulcerativa ativa;
- ulcerações gastrintestinais recentes;
- retinopatia vascular;
- hemorragia intracraniana ou intracerebral recente;
- anormalidades vasculares intraespinais ou intracerebrais;
- cirurgia cerebral, espinhal ou oftalmológica recente;
- bronquiectasia ou história de sangramento pulmonar.

Deve-se ter cuidado se os pacientes forem tratados concomitantemente com fármacos que interferem na hemostasia, como os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), os inibidores da agregação plaquetária ou outros antitrombóticos.

Xarelto® (rivaroxabana) deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal moderada (ClCr < 50-30 mL/min) que estejam recebendo comedições que levam ao aumento da concentração de rivaroxabana no plasma. Em pacientes com insuficiência renal grave (ClCr < 30 mL/min), os níveis plasmáticos de rivaroxabana podem elevar-se significativamente (1,6 vezes em média), o que pode levar a um aumento do risco de sangramento. Em razão da doença de base, estes pacientes têm um aumento do risco de sangramento e de trombose. Em virtude dos dados clínicos limitados, Xarelto® (rivaroxabana) deve ser usado com cautela nos pacientes com ClCr < 30-15 mL/min. Não há dados clínicos disponíveis para pacientes com



insuficiência renal grave (ClCr < 15 mL/min). Portanto o uso de Xarelto® (rivaroxabana) não é recomendado nestes pacientes. Após início do tratamento, os pacientes com insuficiência renal grave ou risco aumentado de sangramentos e aqueles que recebem tratamento sistêmico concomitante com antimicóticos azólicos ou inibidores das proteases do HIV devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais de complicações hemorrágicas.

A **Agência Regulatória da Europa (EMA)** apresentou recomendações aos prescritores onde devem considerar o risco individual do paciente e observar posologia, contraindicações, e alertas e precauções de uso. Embora existam diferenças nas contraindicações entre os novos anticoagulantes orais (Eliquis®, Pradaxa® ou Xarelto®), eles compartilham as seguintes:

- Sangramento ativo clinicamente significativo;
- Lesões ou doenças concomitantes, se consideradas fatores de risco significativos para sangramentos maiores. Estas podem incluir ulcerações gastrointestinais ativas ou recentes, presença de neoplasias com alto risco de sangramento, lesão cerebral ou espinhal recentes, cirurgia cerebral, espinhal ou oftálmica recente, hemorragia intracraniana recente, suspeita ou conhecimento prévio de varizes esofagianas, malformações arteriovenosas, aneurismas vasculares ou anormalidades vasculares maiores intraespinhais ou intracerebrais;
- Tratamento concomitante com qualquer outro agente anticoagulante, p.ex. heparina não fracionada (HNF), heparinas de baixo peso molecular



(enoxaparina, dalteparina), derivados heparínicos (fondaparinux), anticoagulantes orais (varfarina e outros), exceto sob a circunstância da troca do tratamento do ou para o fármaco, ou quando a HNF é administrada em doses necessárias para manter um cateter venoso central ou arterial aberto. É importante atentar para a posologia recomendada e para as advertências e precauções de uso para minimizar o risco de sangramento. Isto inclui cuidadosa avaliação benefício-risco em pacientes com lesões, doenças concomitantes, procedimentos e/ou tratamentos (tais como AINEs e antiagregantes plaquetários), que aumentariam os riscos de sangramentos maiores. Além disso, monitorização clínica de sinais e sintomas de sangramentos é recomendada durante o período de tratamento, particularmente em pacientes em risco de sangramento aumentado. Deve ser dada atenção à função renal. Comprometimento renal pode constituir uma contraindicação ou razão para considerar não utilizar os medicamentos ou reduzir suas doses. Atualmente, não há antídoto específico disponível para Elikvis®, Pradaxa® ou Xarelto®. As informações de cada produto incluem recomendações sobre tratamento nos eventos de complicações de sangramentos.

Não há dados no relatório médico sobre maiores detalhes do quadro clínico sequer exames da paciente e sobre possíveis riscos ou contraindicação do medicamento.



#### 4) Sobre a liberação pela ANVISA e custo da medicação/material

Registro: 170560048

Produto: Xarelto®

Classe Terapêutica: ANTITROMBOTICO

Autorização: 1070568

Processo: 25351.040441/2008-51

INDICAÇÕES: Indicações conditas em bula e aprovadas pela ANVISA. (Vide item 2)

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMGV ICMS 0%	PMGV 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
XARELTO® (BAYER) 10 MG COM REV CT BL AL PP X 30	185,14	255,95	225,78	510,00	6.120,00
<b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo					

#### 5) Sobre o fornecimento da medicação/material pelo SUS:

O medicamento Xarelto® (rivaroxabana) **não** pertence à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e **não** faz parte de nenhum programa de medicamentos de Assistência Farmacêutica no SUS estruturado pelo Ministério da Saúde.

O Sistema Único de Saúde disponibiliza por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica os anticoagulantes **heparina sódica** em solução injetável e **varfarina sódica** comprimidos de 1 e 5mg.



**6) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público e a incorporação pela CONITEC:**

Não há diretriz clínica do MS sobre o tratamento da TVP nem relatório de recomendação da CONITEC sobre incorporação da rivaroxabana até o momento.

Em relatório CONITEC sobre a Rivaroxabana: [http://conitec.gov.br/images/Sintese\\_Evidencias/2017/Rivaroxabana.pdf](http://conitec.gov.br/images/Sintese_Evidencias/2017/Rivaroxabana.pdf)

*Por meio de evidência indireta, observa-se que rivaroxabana não apresenta diferenças nos desfechos de eficácia, efetividade e segurança comparada a varfarina e tratamento anticoagulante padrão (heparina/heparina de baixo peso molecular seguido por varfarina) para o tratamento de tromboembolismo venoso.*

Segundo capítulo sobre TROMBOSE VENOSA PROFUNDA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO do Projeto Diretrizes SBACV de novembro de 2015 sobre os Novos anticoagulantes orais (NOACs):

*NOACs estão sendo desenvolvidos e alguns já foram aprovados para o tratamento de TEV aguda, com a vantagem de não requererem monitorização laboratorial, poderem ser administrados em doses fixas por via oral, com rápido início de ação, meia vida curta e sem grandes interações alimentares ou medicamentosas. Em metanálise de comparação indireta dos NOACs para o tratamento de TEV agudo, com 27.069 pacientes, versus anticoagulação padrão (anticoagulantes parenterais associados a AVK), para resultados de mortalidade, hemorragias graves e recorrência de TEV, não demonstrando diferenças significativas em segurança*



*e eficácia entre os tratamentos. Até o presente momento estão autorizadas para o uso no tratamento de TEV, a rivaroxabana e dabigatrana.*

## **7) Conclusões**

Há evidências científicas de eficácia do medicamento Xarelto® (rivaroxabana) apontado para o caso em exame. Existe a possibilidade de sua substituição pelo anticoagulante Varfarina que produz efeitos similares do fármaco prescrito. Xarelto® tem registro número 170560048 na ANVISA, porém não é disponibilizado pelo SUS. Há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público (SUS) por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica através dos anticoagulantes heparina sódica em solução injetável e varfarina sódica comprimido. O tratamento oficial alternativo disponibilizado possui eficácia similar daquele realizado a partir do uso do fármaco (Xarelto®) cuja disponibilização foi requerida nos autos.

## **8) Respostas aos Questionamentos**

- 1. Se o medicamento requerido na inicial e descrito pelo profissional médico no receituário incluso é adequado e eficiente para o tratamento da patologia descrita.***

Xarelto® (rivaroxabana) é indicado para o tratamento de trombose nas veias profundas e prevenção de trombose nas veias profundas e embolia pulmonar recorrentes, em adultos.



- 2. Se o referido medicamento é fornecido pelo SUS e qual ente federativo é o responsável por sua distribuição.**

Xarelto® (rivaroxabana) não consta na RENAME 2020 e não é fornecido pelo SUS.

- 3. Em caso de o medicamento requerido não ser fornecido pelo SUS, se há outros medicamentos ou tratamentos que sejam fornecidos pelo Estado e que se destinem à mesma finalidade para o caso específico da parte autora.**

O Sistema Único de Saúde disponibiliza por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica os anticoagulantes heparina sódica em solução injetável e varfarina sódica comprimido.

#### **9) Referências**

1. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 2008;133:Suppl:454S-545S[Erratum, Chest 2008;134:892.]
2. Lyon C, Mathern S, Devitt J, DeSanto K. Rivaroxaban vs. Warfarin for Treatment of DVT and PE. Am Fam Physician. 2017 Oct 15;96(8):532-533. PMID: 29094900.



3. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (6): CD010956.
4. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (12): CD010957.
5. Cohen AT, Hamilton M, Bird A, et al. Comparison of the non-VKA oral anticoagulants apixaban, dabigatran, and rivaroxaban in the extended treatment and prevention of venous thromboembolism: Systematic review and network meta-analysis [published correction appears in *PLoS One.* 2016; 11(9): e0163386]. *PLoS One.* 2016; 11(8): e0160064.
6. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016; 149(2):315-352.
7. MINISTÉRIO DA SAÚDE. NOTA TÉCNICA Nº 2719/2018-CGJUD/SE/GAB/SE/MS