

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – Rivaroxabano

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5565858	Xarelto	14 unidades /Comprimido revestido por película/2,5 mg	Bayer Pharma A.G.
5565866	Xarelto	56 unidades /Comprimido revestido por película/2,5 mg	Bayer Pharma A.G.

Data de indeferimento: 30/12/2015

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica (MSRM)

Medicamento Genérico: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 4.3.1.4 Outros anticoagulantes

Código ATC: B01AF01

Indicações Terapêuticas à data da avaliação:

[2.5 mg] Xarelto, coadministrado com ácido acetilsalicílico (AAS) isoladamente ou com AAS mais clopidogrel ou ticlopidina, é indicado para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos após uma síndrome coronária aguda (SCA) com biomarcadores cardíacos elevados.

[10 mg] Prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho. [15 mg e 20 mg] Prevenção do acidente vascular cerebral e do embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não - valvular com um ou mais fatores de risco, tais como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade \geq 75 anos, diabetes mellitus, antecedentes de acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação:

[2.5 mg] Xarelto, coadministrado com ácido acetilsalicílico (AAS) isoladamente ou com AAS mais clopidogrel ou ticlopidina, é indicado para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos após uma síndrome coronária aguda (SCA) com biomarcadores cardíacos elevados.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - Todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior). Atualmente foi pedida a avaliação na indicação clínica: “Xarelto, coadministrado com ácido acetilsalicílico (AAS) isoladamente ou com AAS mais clopidogrel ou ticlopidina, é indicado para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos após uma síndrome coronária aguda (SCA) com biomarcadores cardíacos elevados”.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](http://infarmed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Na fase de avaliação farmacoterapêutica de rivaroxabano determinou-se eficácia e segurança inferiores ao comparador selecionado, na indicação avaliada, pelo que o processo não prosseguiu para avaliação económica. Nota: Xarelto encontra-se participado para as áreas terapêuticas cirurgia eletiva, trombose venosa profunda e fibrilhação auricular não-valvular (dosagens de 10 mg, 15 mg e 20 mg) mas não participado na síndrome coronária aguda (2,5 mg), pelo que o Xarelto é alvo de contrato limitação de encargos para o SNS entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<p>Propriedades farmacológicas</p>	<p>O rivaroxabano é um inibidor direto do fator Xa, altamente seletivo, com biodisponibilidade oral. A inibição do fator Xa interrompe as vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação sanguínea, inibindo a formação de trombina e o desenvolvimento de trombos. O rivaroxabano não inibe a trombina (fator II ativado) e não foram demonstrados efeitos sobre as plaquetas.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>												
<p>Adequação das apresentações à posologia</p>	<p>Seria de aceitar a exceção à Portaria 1471/2004, de 21 de dezembro, que estipula embalagens até 30 unidades para os anticoagulantes e fibrinolíticos, para tratamentos sujeitos a rigorosa vigilância clínica. Esta exceção prevista nos artigos 2º e 3º da referida Portaria aplicar-se-ia nesta situação considerando tratar-se de uma posologia <i>bid</i>, ou seja, uma embalagem de 56 comprimidos permitiria um tratamento de 28 dias, sendo proposta também uma embalagem de teste (14 unidades) - em vez de uma única embalagem de 30 - exceção esta já aplicada a outros anticoagulantes orais participados no mercado.</p>												
<p>Enquadramento legal</p>	<p>Se cumpridos os requisitos da comparticipação seria um medicamento a participar ao abrigo da alínea d) do n.º 2 do artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 01 de junho.</p>												
<p>Comparador selecionado</p>	<p>Varfarina, comprimidos doseados a 5 mg.</p> <p>As normas orientadoras americanas admitem o uso de varfarina em doentes de baixo risco hemorrágico (quadro retirado de dossier submetido pela empresa):</p> <table border="1" data-bbox="405 1216 1460 1845"> <thead> <tr> <th>Âmbito</th> <th>ACC/AHA (Wright, 2011; Antman, 2004; Levine, 2011)</th> <th>ESC (ESC, 2011; Kolh, 2011; Steg, 2012)</th> <th>NICE (NICE, 2010; Skinner, 2007; Nice 2009b; NICE, 2011)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Geral</td> <td>- AAS permanentemente (75 a 162 mg/dia) + clopidogrel (75 mg/dia), prasugrel (10 mg/dia), ou ticagrelor (90 mg BID) até 1 ano - Se AAS contra-indicado, clopidogrel (75 mg/dia), prasugrel (10 mg/dia), ou ticagrelor (90 mg BID) - Adicionar tratamento prolongado com anticoagulante oral (varfarina), se clinicamente indicado</td> <td>- AAS permanentemente (75 a 100 mg/dia) + inibidor do receptor plaquetário P2Y₁₂ durante 1 ano, se não existirem contraindicações - Ticagrelor (90 mg BID) para doentes com risco moderado a elevado de eventos isquémicos, independentemente do tratamento inicial incluir clopidogrel (o qual deve ser descontinuado) - Prasugrel (10 mg/dia) para doentes que nunca tomaram inibidores do receptor plaquetário P2Y₁₂, se não existirem contraindicações - Clopidogrel (75 mg/dia) recomendado para doentes que não podem ser tratados com ticagrelor ou prasugrel</td> <td>- AAS permanentemente + clopidogrel em doentes com risco de mortalidade a 6 meses >1,5%, se não existirem contraindicações (e.g. risco hemorrágico elevado) - AAS + clopidogrel recomendado durante 1 ano, seguido de cuidados <i>standard</i> com doses baixas de AAS - Clopidogrel em monoterapia, se AAS contra-indicado - AAS + ticagrelor recomendado como opção de tratamento durante 1 ano</td> </tr> <tr> <td>PCI/stent-specific</td> <td>- AAS (81 mg/dia) permanentemente - Clopidogrel (75 mg/dia) ou prasugrel (10 mg/dia) ou ticagrelor (90 mg BID), durante 1 ano, no mínimo, para doentes com DES e até 1 ano para doentes com BMS - Para doentes com DES, pode ser considerado prolongamento do tratamento inibidor do receptor plaquetário P2Y₁₂ para além de 1 ano - Prasugrel não está indicado para doentes</td> <td>- AAS + clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor, dependendo da disponibilidade do fármaco - Prasugrel deve ser administrado nos doentes que sofreram trombose de <i>stent</i> durante o tratamento com clopidogrel</td> <td>- AAS + prasugrel recomendado para doentes com DM ou que sofreram trombose de <i>stent</i> durante o tratamento com clopidogrel</td> </tr> </tbody> </table> <p>Segundo o Registo Nacional de SCA a terapêutica farmacológica nos seis meses posteriores ao evento agudo (Santos, 2009) foi a varfarina em 4,8% dos doentes (único anticoagulante oral).</p> <p>A escolha do comparador foi contestada pela empresa, que considera não existir nenhum comparador farmacológico elegível para o rivaroxabano, e que viria preencher uma lacuna terapêutica.</p>	Âmbito	ACC/AHA (Wright, 2011; Antman, 2004; Levine, 2011)	ESC (ESC, 2011; Kolh, 2011; Steg, 2012)	NICE (NICE, 2010; Skinner, 2007; Nice 2009b; NICE, 2011)	Geral	- AAS permanentemente (75 a 162 mg/dia) + clopidogrel (75 mg/dia), prasugrel (10 mg/dia), ou ticagrelor (90 mg BID) até 1 ano - Se AAS contra-indicado, clopidogrel (75 mg/dia), prasugrel (10 mg/dia), ou ticagrelor (90 mg BID) - Adicionar tratamento prolongado com anticoagulante oral (varfarina), se clinicamente indicado	- AAS permanentemente (75 a 100 mg/dia) + inibidor do receptor plaquetário P2Y ₁₂ durante 1 ano, se não existirem contraindicações - Ticagrelor (90 mg BID) para doentes com risco moderado a elevado de eventos isquémicos, independentemente do tratamento inicial incluir clopidogrel (o qual deve ser descontinuado) - Prasugrel (10 mg/dia) para doentes que nunca tomaram inibidores do receptor plaquetário P2Y ₁₂ , se não existirem contraindicações - Clopidogrel (75 mg/dia) recomendado para doentes que não podem ser tratados com ticagrelor ou prasugrel	- AAS permanentemente + clopidogrel em doentes com risco de mortalidade a 6 meses >1,5%, se não existirem contraindicações (e.g. risco hemorrágico elevado) - AAS + clopidogrel recomendado durante 1 ano, seguido de cuidados <i>standard</i> com doses baixas de AAS - Clopidogrel em monoterapia, se AAS contra-indicado - AAS + ticagrelor recomendado como opção de tratamento durante 1 ano	PCI/stent-specific	- AAS (81 mg/dia) permanentemente - Clopidogrel (75 mg/dia) ou prasugrel (10 mg/dia) ou ticagrelor (90 mg BID), durante 1 ano, no mínimo, para doentes com DES e até 1 ano para doentes com BMS - Para doentes com DES, pode ser considerado prolongamento do tratamento inibidor do receptor plaquetário P2Y ₁₂ para além de 1 ano - Prasugrel não está indicado para doentes	- AAS + clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor, dependendo da disponibilidade do fármaco - Prasugrel deve ser administrado nos doentes que sofreram trombose de <i>stent</i> durante o tratamento com clopidogrel	- AAS + prasugrel recomendado para doentes com DM ou que sofreram trombose de <i>stent</i> durante o tratamento com clopidogrel
Âmbito	ACC/AHA (Wright, 2011; Antman, 2004; Levine, 2011)	ESC (ESC, 2011; Kolh, 2011; Steg, 2012)	NICE (NICE, 2010; Skinner, 2007; Nice 2009b; NICE, 2011)										
Geral	- AAS permanentemente (75 a 162 mg/dia) + clopidogrel (75 mg/dia), prasugrel (10 mg/dia), ou ticagrelor (90 mg BID) até 1 ano - Se AAS contra-indicado, clopidogrel (75 mg/dia), prasugrel (10 mg/dia), ou ticagrelor (90 mg BID) - Adicionar tratamento prolongado com anticoagulante oral (varfarina), se clinicamente indicado	- AAS permanentemente (75 a 100 mg/dia) + inibidor do receptor plaquetário P2Y ₁₂ durante 1 ano, se não existirem contraindicações - Ticagrelor (90 mg BID) para doentes com risco moderado a elevado de eventos isquémicos, independentemente do tratamento inicial incluir clopidogrel (o qual deve ser descontinuado) - Prasugrel (10 mg/dia) para doentes que nunca tomaram inibidores do receptor plaquetário P2Y ₁₂ , se não existirem contraindicações - Clopidogrel (75 mg/dia) recomendado para doentes que não podem ser tratados com ticagrelor ou prasugrel	- AAS permanentemente + clopidogrel em doentes com risco de mortalidade a 6 meses >1,5%, se não existirem contraindicações (e.g. risco hemorrágico elevado) - AAS + clopidogrel recomendado durante 1 ano, seguido de cuidados <i>standard</i> com doses baixas de AAS - Clopidogrel em monoterapia, se AAS contra-indicado - AAS + ticagrelor recomendado como opção de tratamento durante 1 ano										
PCI/stent-specific	- AAS (81 mg/dia) permanentemente - Clopidogrel (75 mg/dia) ou prasugrel (10 mg/dia) ou ticagrelor (90 mg BID), durante 1 ano, no mínimo, para doentes com DES e até 1 ano para doentes com BMS - Para doentes com DES, pode ser considerado prolongamento do tratamento inibidor do receptor plaquetário P2Y ₁₂ para além de 1 ano - Prasugrel não está indicado para doentes	- AAS + clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor, dependendo da disponibilidade do fármaco - Prasugrel deve ser administrado nos doentes que sofreram trombose de <i>stent</i> durante o tratamento com clopidogrel	- AAS + prasugrel recomendado para doentes com DM ou que sofreram trombose de <i>stent</i> durante o tratamento com clopidogrel										

	<p>Numa meta-análise dos estudos que existem da varfarina na síndrome coronária aguda (“Rothberg et al., Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit, <i>Annals of Int Medicine</i> 2005; 143 (4): 241-50”), a varfarina foi adicionada ao AAS e não à terapêutica dupla, e demonstrou eficácia (“Ten trials involving a total of 5938 patients (11,334 patient-years) met the study criteria. Compared with aspirin alone, warfarin plus aspirin was associated with a decrease in the annual rate of myocardial infarction (0.022 vs. 0.041; rate ratio, 0.56 [95% CI, 0.46 to 0.69]), ischemic stroke (0.004 vs. 0.008; rate ratio, 0.46 [CI, 0.27 to 0.77]), and revascularization (0.115 vs. 0.135; rate ratio, 0.80 [CI, 0.67 to 0.95])”).</p> <p>Quanto a este último aspeto, o próprio RCM do Xarelto® refere que este deve ser adicionado ao AAS isolado ou ao AAS+clopidogrel ou ticlopidina, muito utilizados na prática clínica atual. Acresce que nas <i>guidelines</i> da síndrome coronária aguda estão indicados outros anticoagulantes, o que significa que o rivaroxabano não vem preencher uma lacuna terapêutica na indicação em avaliação. As <i>guidelines</i> da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), no enfarte do miocárdio sem elevação persistente do segmento ST, data já de 2015 e confirma estes factos.</p> <p>A mesma guideline refere: “The choice of the antithrombotic regimen in NSTEMI-ACS should be based on the selected management strategy (i.e. conservative vs. invasive) as well as the chosen revascularization modality (PCI vs. CABG). Dosing of antithrombotic agents (Tables 8, 10 and 11) should take into account patient age and renal function. Aspirin and parenteral anticoagulation are recommended. In patients intended for a conservative treatment and not at high bleeding risk, ticagrelor (preferred over clopidogrel) is recommended once the NSTEMI diagnosis is established. In patients intended for an invasive strategy, the optimal timing of the administration of ticagrelor (preferred over clopidogrel) has not been adequately investigated, while prasugrel is recommended only after coronary angiography prior to PCI”.</p>
<p>Valor terapêutico acrescentado</p>	<p>Não demonstrado.</p> <p>O Xarelto (rivaroxabano) é um inibidor direto seletivo do fator Xa, administrado por via oral. Este medicamento encontra-se atualmente participado (escalão B) nas indicações terapêuticas «Prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho», «Prevenção do acidente vascular cerebral e do embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não-valvular com um ou mais fatores de risco, tais como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade ≥ 75 anos, diabetes mellitus, antecedentes de acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório» e no «Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e prevenção da TVP recorrente e Embolismo Pulmonar (EP) após uma TVP aguda em adultos» (dosagens de 10 mg, 15 mg e 20 mg). Decorrente da aprovação de uma nova indicação terapêutica: “Xarelto, coadministrado com ácido acetilsalicílico (AAS) isoladamente ou com AAS mais clopidogrel ou ticlopidina, é indicado para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos após uma síndrome coronária aguda (SCA) com biomarcadores cardíacos elevados”, foi submetido novo pedido de participação (dosagem de 2,5 mg).</p>

Procurou-se demonstrar a eficácia de Xarelto na prevenção de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral em indivíduos com síndrome coronária aguda recente, através do ensaio clínico randomizado e controlado ATLAS ACS 2-TIMI 51 (Mega et al., 2013). Neste ensaio, o *endpoint* primário compósito surgiu em 8,9% e 10,7% dos doentes tratados com rivaroxabano e placebo, respetivamente, o que origina um NNT (Number Needed to Treat) de 62,5. Relativamente ao enfarte agudo do miocárdio as percentagens foram de 6,1 e 6,6% para o rivaroxabano e placebo, respetivamente, e ao AVC foram de 1,4 e 1,2% para o rivaroxabano e placebo, respetivamente. As hemorragias *major* surgiram em 2,7 e 0,6% nos grupos tratados com rivaroxabano e placebo, respetivamente, o que origina um NNH (Number Needed to Harm) de 66,7. Verifica-se portanto que o NNT e o NNH correspondem a números muito semelhantes.

Ainda de acordo com as *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), com atualização de 2015 (sublinhado nosso): “The choice of the antithrombotic regimen in NSTEMI-ACS (non-ST elevation acute coronary syndromes) should be based on the selected management strategy (i.e. conservative vs. invasive) as well as the chosen revascularization modality (PCI vs. CABG). Dosing of antithrombotic agents should take into account patient age and renal function. Aspirin and parenteral anticoagulation are recommended. In patients intended for a conservative treatment and not at high bleeding risk, ticagrelor (preferred over clopidogrel) is recommended once the NSTEMI diagnosis is established. In patients intended for an invasive strategy, the optimal timing of the administration of ticagrelor (preferred over clopidogrel) has not been adequately investigated, while prasugrel is recommended only after coronary angiography prior to PCI”.

Finalmente, os anticoagulantes orais não anti-VK não demonstraram eficácia na síndrome coronária aguda, o que poderá significar também que os resultados obtidos com o rivaroxabano dependerão das metodologias e análises usadas. Transcreve-se de seguida tabela de J. Morais (Revista Portuguesa de Cardiologia 2012; 31 (supl.1): 38-44):

Tabela 2 Descrição sumária dos estudos realizados com os novos anticoagulantes orais, no contexto da doença coronária aguda. A taxa de eventos hemorrágicos é, em geral, muito mais elevada nos grupos da terapêutica tripla. Este aumento na taxa de hemorragias sérias só é contrariado, em termos de eficácia, no estudo ATLAS ACS-2 TIMI 51, realizado com rivaroxabano.

	RE-DEEM ²⁰	RUBY ²¹	APRAISE-1 ²²	ATLAS ACS TIMI 46 ²³	APRAISE-2 ²⁴	ATLAS ACS-2 TIMI 51 ²⁵
Fármaco	Dabigatran	Darexabano	Apixabano	Rivaroxabano	Apixabano	Rivaroxabano
Tipo de estudo	Fase II	Fase II	Fase II	Fase II	Fase III	Fase III
Alvo	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Nº de doentes	1.881	1.279	1.715	3.491	7.392 (interrupção prematura devido a excesso de hemorragia e neutralidade na eficácia)	15.528
Dose testada	50-75-110-150 mg (2id)	5-15-30 mg (2id) 10-30-60 mg (id)	2,5-10 mg (2id) 10-20 mg (id)	2,5-5-10 mg (2id) 5-10-20 mg (id)	5 mg (2id)	2,5 mg ou 5 mg (2id)
Duração estudo	6 meses	26 semanas	6 meses	6 meses	Média 241 dias	Média 13 meses
Taxa de DAP	99,2% (início) 83,8% (final)	95%	76%	78,2%	81%	92,3%
Taxa de hemorragia com DAP*	Major (definição ISTH) 0,3%	Major e clinicamente relevante 2,8%	Major (definição ISTH) 3,0%	Major (definição TIMI) 0,1%	Major (definição TIMI) 0,5% Hemorragia fatal 0 casos Hemorragia IC 3 casos	Major (definição TIMI) 0,6% Hemorragia fatal 0,2% Hemorragia IC 0,2%
Taxa de hemorragia com terapêutica tripla**	Major (definição ISTH) 0,5 a 1,2%	Major e clinicamente relevante 5,7 a 9,8%	Major (definição ISTH) 5,7 a 7,9% (as doses 10 mg 2id e 20 mg id foram descontinuadas prematuramente por excesso de hemorragia)	Major (definição TIMI) 1,8%	Major (definição TIMI) 1,3% Hemorragia fatal 5 casos Hemorragia IC 12 casos	Major (definição TIMI) 2,1% Hemorragia fatal 0,3% Hemorragia IC 0,6%
Benefício clínico	Baixa taxa de eventos isquémicos. Sem diferenças relevantes	Sem redução significativa nos eventos de eficácia	Tendência favorável com benefício marginal nos eventos isquémicos (morte, EAM, isquemia recorrente, AVC) com dose mais alta de apixabano	Redução significativa do endpoint de eficácia (morte, EAM, AVC)	Sem diferença na taxa de eventos isquémicos	Redução significativa de 16% no endpoint composto de morte, EAM e AVC Redução significativa de morte CV com dose de 2,5 mg

*A taxa de hemorragia com DAP corresponde à taxa encontrada no grupo placebo dos diferentes estudos.
**Terapêutica tripla: combinação de DAP mais anticoagulação oral.
AVC: acidente vascular cerebral; DAP: dupla anti-agregação plaquetar (aspirina + tienopiridina); EAM: enfarte agudo do miocárdio; ISTH: *International Society of Thrombosis and Haemostasis*; TIMI: *Thrombosis in Myocardial Infarction*.

É controverso que fármacos com o mesmo mecanismo de ação não tenham demonstrado a mesma eficácia do rivaroxabano, o que poderá depender da interpretação dos resultados como acima foi descrito.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Não aplicável

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mega et al., Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374: 29–38
- Mega et al., Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
- Morais J. Anticoagulants and dual antiplatelet therapy combined, a challenge to our intelligence. *Rev Port de Cardiol* 2012; 31 (supl.1): 38-44.
- Santos, JF; Aguiar, C; Gavina, C; Azevedo, P; Morais, J *et al.* Registo nacional de síndromes coronárias agudas: sete anos de atividade em Portugal. *Rev Port Cardiol* 2009; 28: 1465-1500.
- Documento sobre VTA submetidos pela empresa.
- RCM e EPAR dos medicamentos referidos no relatório.