

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

XARELTO (RIVAROXABANO)

Xarelto, coadministrado com ácido acetilsalicílico (AAS), para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com doença arterial coronária (DAC) ou doença arterial periférica (DAP) sintomática com alto risco de acontecimentos isquémicos.

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

15/03/2021

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 23/02/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): *Rivaroxabano*

Nome do medicamento: *Xarelto*

Apresentações:

- 14 unidades, Comprimido revestido por película, 2,5 mg, n.º registo 5565858;
- 56 unidades, Comprimido revestido por película, 2,5 mg, n.º registo 5565866.

Titular da AIM: Bayer Pharma A.G.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Xarelto 2,5 mg, coadministrado com ácido acetilsalicílico (AAS), para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com doença arterial coronária (DAC), com exceção dos doentes com elevado risco hemorrágico.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Xarelto (rivaroxabano) foi sujeito a avaliação de comparticipação na seguinte indicação terapêutica:

“Xarelto, coadministrado com AAS, é indicado para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com DAC ou DAP sintomática com alto risco de acontecimentos isquémicos.”

Face ao comparador AAS, o medicamento foi indicativo de Valor terapêutico acrescentado (VTA) menor, em doentes adultos com doença arterial coronária (DAC) e em doentes adultos com doença arterial periférica e elevado risco de acontecimentos isquémicos (DAP);

Face ao comparador clopidogrel, o medicamento foi indicativo de Equivalência terapêutica, em doentes adultos com doença arterial periférica e elevado risco de acontecimentos isquémicos (DAP).

Apesar de existir prova de eficácia de elevada qualidade em resultados clinicamente relevantes, os dados de segurança, principalmente os eventos hemorrágicos *major*, são preocupantes, não se recomendando a sua utilização em doentes com elevado risco hemorrágico.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: Restrição da indicação apenas para utilização do medicamento, coadministrado com AAS, na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com doença arterial coronária (DAC), com exceção dos doentes com elevado risco hemorrágico.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Face aos resultados da avaliação farmacoterapêutica, a restrição da avaliação à indicação para a DAC, foi solicitada pelo Titular de AIM.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Xarelto 2,5 mg, coadministrado com AAS, no arsenal terapêutico para a indicação DAC, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para a comparticipação pelo SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

As doenças cardiovasculares (DCV) incluem a doença arterial coronária (DAC), a doença cerebrovascular e a doença arterial periférica (DAP). O risco de DCV aumenta acentuadamente com a idade e a exposição aos principais fatores de risco para DCV. Quando um determinado território vascular é afetado pela aterosclerose, não somente o órgão correspondente está em risco, como também o risco de um evento cardiovascular noutro território aumenta. Por exemplo, indivíduos com doença arterial carotídea, para além do risco de um evento cerebrovascular, têm também um maior risco de enfarte do miocárdio e morte de causa cardíaca (Belcaro, 2001; Giannopoulos, 2015).

Em doentes com doença arterial dos membros inferiores, sintomática ou assintomática, também foi demonstrado um aumento do risco de mortalidade total, mortalidade cardiovascular e morbilidade (enfarto do miocárdio, acidente vascular cerebral), mesmo após ajuste para o risco convencional (Criqui, 2015).

As DCV não têm fronteiras geográficas, socioeconómicas ou de género, sendo a principal causa de morte a nível mundial. Na Europa, as DCV são responsáveis por 45% de todas as mortes; 49% das mortes entre as mulheres e 40% entre os homens. Mais de 4 milhões de pessoas morrem de DCV na Europa por ano e 1,4 milhões dessas mortes ocorrem antes dos 75 anos de idade (Townsend, 2016).

Na União Europeia, em 2013, a taxa de mortalidade padronizada (TMP) média por doenças do aparelho circulatório, para todas as idades, foi de 207,97, sendo a TMP por doença isquémica do coração de 75,54 e a TMP por doença cerebrovascular de 48,4 (PORTUGAL - Doenças Cérebro-Cardiovasculares em Números – 2015, fevereiro de 2016). Relativamente à doença arterial periférica, a mais prevalente é a doença arterial dos membros inferiores. Aproximadamente 202 milhões de pessoas têm doença arterial dos membros inferiores em todo o mundo, sendo que quase 40 milhões estão vivendo na Europa (Fowkes, 2013).

Em Portugal, não obstante o decréscimo verificado nos últimos anos, as DCV são a principal causa de morte, tendo respondido por 29,7 % das mortes em 2015 (Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares 2017; Direção-Geral da Saúde, setembro de 2017). Comparativamente aos países da União Europeia, a TMP por doença isquémica do coração em Portugal é inferior à média da comunidade (46,8 em 2013; 51,1 em 2015), mas a TMP por doenças cerebrovasculares é superior (64,9 em 2013; 58,4 em 2015) (Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares 2017; Direção-Geral da Saúde, setembro de 2017).

Relativamente à DAP, a Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular efetuou, em 2008, um estudo de prevalência da doença arterial periférica através da determinação do índice tornozelo-braço (ITB), tendo incluído 5731 indivíduos. Este estudo revelou uma prevalência de 5,9% de valores de ITB inferiores a 0,9 na população estudada, considerando-se normal um ITB de 1 (Menezes, 2009). Um índice tornozelo-braço de 0,90 ou menos, mais do que duplica as taxas a 10 anos de eventos coronários, mortalidade cardiovascular e mortalidade total (Fowkes, 2008). Também se verificou que, após cinco anos, 20% dos indivíduos com claudicação intermitente tiveram um enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral e uma mortalidade de 10 a 15% (Conte, 2015).

Importância social da doença: A taxa de mortalidade por síndrome coronária (SCA) aguda está a diminuir em muitos países europeus devido principalmente à existência de melhores tratamentos e à prevenção secundária (Gaziano, 2010; BHF, 2012). Mas, após um EAM, os doentes têm um maior risco de sofrer um novo EAM, acidente vascular cerebral (AVC) ou mortalidade cardiovascular em comparação com a população geral.

O risco de um doente sofrer eventos secundários varia consoante a idade, género e a presença de comorbilidades, sendo especialmente elevado (quatro a oito vezes superior relativamente ao período anterior ao evento inicial) nos primeiros 30 dias a seguir ao evento de SCA (Wallentin, 2009; Yusuf, 2001; Smolina, 2012). Apesar de o risco de sofrer um evento cardiovascular secundário diminuir ao longo do tempo, esse risco não retorna ao nível de risco basal (i.e., risco anterior ao evento SCA) nos dois anos seguintes à hospitalização inicial (Dickstein, 2006).

No estudo GRACE foi demonstrado que a taxa de mortalidade de SCA a cinco anos é aproximadamente 20%. Foi também concluído que cerca de 10% dos doentes que sobrevivem a um SCA morrem devido a causa cardiovascular nos cinco anos seguintes (Fox, 2010).

A análise dos dados do registo REACH também demonstrou que nos doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio a maioria das mortes são devido a causas cardiovasculares, tais como EAM recorrente, onde a mortalidade por qualquer causa e a morte CV ocorreram respetivamente em ~15% e ~10% dos doentes com eventos isquémicos anteriores (Bhatt, 2010).

Na sequência de um EAM os doentes apresentam normalmente uma qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL) reduzida, podendo estes efeitos persistir a longo prazo (Lewis, 2014). O estudo do registo MONICA/KORA mostrou que a HRQoL em doentes com SCA se encontra reduzida em

comparação com a população geral e que um EAM recorrente, idade mais avançada e diabetes são preditores de uma baixa HRQoL (Schweikert, 2009).

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O rivaroxabano é um inibidor direto altamente seletivo do fator Xa com biodisponibilidade oral. A inibição do fator Xa interrompe as vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação sanguínea, inibindo tanto a formação de trombina como o desenvolvimento de trombos. O rivaroxabano não inibe a trombina (fator II ativado) e não foram demonstrados efeitos nas plaquetas.

A dose recomendada para a indicação em avaliação é de 2,5 mg 2x/dia.

A indicação em avaliação trata-se da prevenção de eventos aterotrombóticos em indivíduos adultos com doença arterial coronária ou com doença arterial periférica sintomática com alto risco de acontecimentos isquémicos.

Tratam-se assim de 2 populações com características clínicas diferenciadas e para as quais são utilizadas habitualmente na prática clínica em Portugal diferentes opções de terapêutica:

- Nos adultos com doença arterial coronária a prevenção de eventos aterotrombóticos é efetuada com a utilização de AAS;
- Por sua vez na doença arterial periférica sintomática são utilizados quer o AAS quer o clopidogrel.

Adequação das apresentações à posologia: todas as apresentações submetidas no pedido de financiamento cumprem com a posologia estipulada no RCM e o dimensionamento acordado para a DCI de acordo com a Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional do Rivaroxabano, coadministrado com ácido acetilsalicílico (AAS), para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com doença arterial coronária (DAC) ou doença arterial periférica (DAP) sintomática com alto risco de acontecimentos isquémicos.

A Tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados para avaliação.

Tabela 1: Subpopulações e comparadores selecionados

Subpopulação	Intervenção	Comparador
Adultos com doença arterial coronária	AAS 100 mg + Rivaroxabano 2,5 mg	AAS 100 mg
Adultos com doença arterial periférica sintomática com alto risco de acontecimentos isquémicos	AAS 100 mg + Rivaroxabano 2,5 mg	AAS 100 mg Clopidogrel 75 mg

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidas encontram-se na Tabela 2. Estes *outcomes* foram definidos por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela 2: *Outcomes* e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
<i>Medidas de eficácia</i>	
Mortalidade Global	Crítica
Mortalidade Cardiovascular	Crítica
Enfarte do Miocárdio	Crítica
Acidente vascular cerebral isquémico	Crítica
Revascularização coronária	Crítica
Revascularização de artéria periférica	Crítica
Amputação de Membro Inferior por DAP	Crítica
Agravamento das queixas de angina	Crítica
Limitação da marcha por claudicação intermitente	Crítica
Qualidade de vida avaliada por escala validada	Crítica
<i>Medidas de Segurança</i>	
Eventos adversos	Importante
Eventos adversos graves	Crítico
Interrupção do tratamento por eventos adversos	Crítico
Taxa de hemorragias <i>major</i>	Crítico
Taxa de hemorragia <i>minor</i>	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos incluídos na avaliação:

Considerada a evidência submetida², a eficácia clínica e segurança foram avaliadas em:

- Eikelboom, John W., *et al.* «Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease». New England Journal of Medicine, vol. 377, n. 14, outubro de 2017, pp. 1319–30. Taylor and Francis+NEJM, doi:10.1056/NEJMoa1709118. Anand, Sonia S., *et al.* «Rivaroxaban with or without Aspirin in Patients with Stable Peripheral or Carotid Artery Disease: An International, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial». The Lancet, vol. 391, n. 10117, Janeiro de 2018, pp. 219–29. Crossref, doi:10.1016/S0140-6736(17)32409-1;
- Evidencia indireta – Meta-análise em rede realizada pelo promotor (Jean-Baptiste Briere Strategic Marketing Pharmaceuticals, 07-09-2018);
- Bosch, Jackie, *et al.* «Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcome Study for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial». Canadian Journal of Cardiology, vol. 33, n. 8, Agosto de 2017, pp. 1027–35. Crossref, doi:10.1016/j.cjca.2017.06.001.

Estudo COMPASS:

Desenho do estudo

- COMPASS é um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, internacional, controlado, *event-driven* e aleatorizado com dupla ocultação, para avaliar a eficácia e segurança do rivaroxabano isolado ou em combinação com AAS versus antiagregação simples com AAS na prevenção de EAM, AVC isquêmico, isquemia aguda do membro, morte por doença coronária, morte cardiovascular ou mortalidade por todas as causas, em doentes com DAC e/ou DAP.
- *O estudo COMPASS incluiu um total de 27.395 doentes DAC e/ou DAP, provenientes de 602 centros clínicos de 33 países.*

Crítérios de inclusão e exclusão

(destaque dos principais, vide protocolo para completos)

- O resumo dos critérios de inclusão e exclusão estão descritos nas Tabela I e Tabela II

Tabela I: Critérios de inclusão no estudo COMPASS

Critérios de Inclusão	
DAC	DAP
- EAM nos últimos 20 anos, <u>ou</u> - Doença coronária multivaso com sintomas ou com história de angina estável ou instável, <u>ou</u> - Intervenção coronária percutânea multivaso, <u>ou</u> - Cirurgia de revascularização coronária ('CABG') <u>e</u> Pelo menos um dos seguintes critérios: - Idade ≥ 65, ou - Idade <65 e aterosclerose ou revascularização envolvendo pelo menos 2 leitos vasculares ou ≥ 2 factores de risco adicionais: - Fumador atual - Diabetes <i>mellitus</i> - Disfunção renal com eGRF < 60 mL/min - Insuficiência Cardíaca - AVC isquémico não-lacunar ≥ 1 mês atrás	- Cirurgia prévia de <i>bypass</i> da aortofemural ou do membro ou, angioplastia transluminal percutânea (PTCA) para revascularização do íliaco ou artérias infrainguinais, <u>ou</u> - Amputação prévia do pé ou do membro por doença vascular arterial, <u>ou</u> - História de claudicação intermitente e ≥ 1 dos seguintes: - ITB <0.90, ou - Estenose arterial periférica significativa ($\geq 50\%$) detectada utilizando angiografia, ou ecodoppler duplex scan, ou - Prévia revascularização da carótida ou estenose artéria carótida assintomática $\geq 50\%$ diagnosticada por ecodoppler duplex scan ou angiografia
Disposto e capaz de fornecer o consentimento informado por escrito	

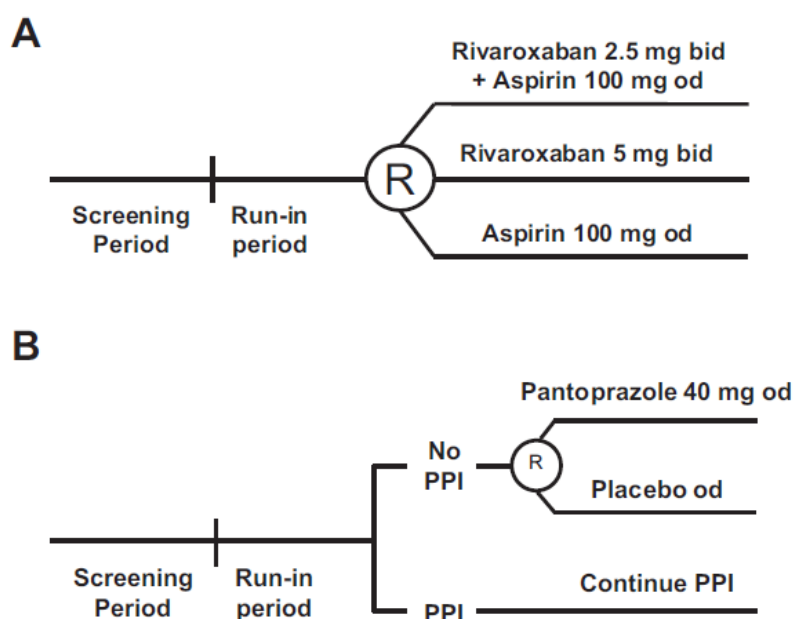
Tabela II: Critérios de exclusão no estudo COMPASS

Critérios de Exclusão
Elevado risco de hemorragia
AVC ≤ 1 mês ou história prévia de AVC hemorrágico ou lacunar
Insuficiência cardíaca grave com fracção de ejeção $<30\%$ ou sintomas NYHA de classe III ou IV
Taxa de filtração glomerular <15 ml/min
Necessidade de terapêutica antiagregante dupla, que não inclua AAS, ou terapia anticoagulante oral
Doença não cardiovascular associada a um mau prognóstico (ex. cancro metastático) ou que aumenta o risco de reacções adversas às intervenções do estudo
História de hipersensibilidade ou contraindicação conhecida a rivaroxabano, AAS, pantoprazol ou excipientes, se aplicável
Tratamento sistémico com inibidores potentes da CYP3A4 ou glicoproteína-P (ex. antimicóticos azólicos ou imidazólicos sistémicos, tais como cetoconazol e inibidores da protease do VIH, como o ritonavir), ou indutores potentes do CYP3A4 (ex. rifampicina, rifabutina, fenobarbital, fenitoína e carbamazepina)
Qualquer doença hepática conhecida associada a coagulopatia
Mulheres grávidas, lactentes ou com possibilidade de gravidez, sexualmente ativas que não utilizem um método contraceptivo eficaz (ex.: esterilização cirúrgica, contraceptivos orais ou injetáveis, dispositivo intrauterino, método de dupla barreira, adesivo contraceptivo, esterilização do parceiro masculino)
Não adesão à terapêutica no período de <i>run-in</i>
Participação concomitante em outro estudo com um fármaco em investigação
Contraindicação conhecida a qualquer procedimento relacionado com o estudo.
Critério de exclusão adicional exclusivo para a aleatorização a pantoprazol: necessidade de receber tratamento com inibidor da bomba de prótons

Run-in, aleatorização e ocultação

- Houve um período de *run-in* de 30 dias, no qual os indivíduos potencialmente elegíveis (excluindo aqueles que foram randomizados 4-14 dias após cirurgia de revascularização miocárdica) receberam placebo de rivaroxabano duas vezes ao dia e AAS 100 mg uma vez ao dia.
- Adicionalmente à comparação principal do estudo, existe uma outra comparação aleatorizada (ainda a decorrer), sendo que os doentes que não necessitavam da toma contínua de um inibidor da bomba de prótons foram aleatorizados para receber pantoprazol 40 mg OD ou para o grupo placebo, com o objetivo de avaliar a prevenção de complicações graves do trato gastrointestinal superior, antes de ser feita a aleatorização para os braços rivaroxabano e/ou AAS (figura 1 - B).
- Aqueles que completaram com sucesso o período de *run-in* (definido como pelo menos 80% de adesão ao tratamento) e que consentiram em continuar no estudo, bem como aqueles após a revascularização do miocárdio, foram randomizados na proporção de 1:1 para receber pantoprazol ou pantoprazol placebo, se não tivessem necessidade contínua de um inibidor da bomba de prótons (IBP). Todos os indivíduos foram randomizados na proporção de 1: 1: 1 para receber 1 dos 2 braços de rivaroxabano versus a AAS em monoterapia, tendo a estratificação sido efetuada de acordo com o centro e o uso de inibidor da bomba de prótons (figura 1 - A).

Figura 1 – Desenho do estudo



Variáveis resultado

O estudo COMPASS pretendeu determinar se o rivaroxabano isolado (2,5 ou 5 mg BID) ou em combinação com AAS (100 mg OD) é mais eficaz do que AAS (100 mg OD) em monoterapia na prevenção de *endpoints* compostos, em doentes com DAC e/ou DAP, conforme se passa a especificar:

Os objetivos primários da randomização de rivaroxabano foram determinar se:

- (1) Rivaroxabano 2,5 mg duas vezes ao dia em combinação com AAS 100 mg uma vez por dia, comparativamente a AAS 100 mg uma vez por dia, reduz o risco do *endpoint* composto de morte cardiovascular, AVC e EAM em doentes com DAC e/ou DAP.
- (2) Rivaroxabano 5 mg duas vezes ao dia comparativamente a AAS 100 mg uma vez por dia, reduz o risco do *endpoint* composto de morte cardiovascular, AVC e EAM em doentes com DAC e/ou DAP.

O *outcome* principal de segurança foi a ocorrência de hemorragias graves, segundo os critérios da *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) modificados por indicação da FDA. Esta modificação passou a considerar como hemorragias graves todas as hemorragias que obrigaram à deslocação a uma unidade de saúde ou hospitalização. Assim, o *endpoint* principal de segurança incluiu hemorragias fatais, hemorragias sintomáticas em órgão crítico, hemorragias num local cirúrgico com reoperação e hemorragias que obriguem a recorrer a uma unidade de saúde ou ao hospital (incluindo urgência sem lugar a internamento), contrastando com a definição de hemorragias major ISTH noutros estudos.

Objetivos secundários da randomização de rivaroxabano foram determinar se:

- (1) Rivaroxabano 2,5 mg duas vezes ao dia em combinação com AAS 100 mg uma vez ao dia, ou rivaroxabano 5 mg duas vezes ao dia em comparação com a AAS 100 mg uma vez ao dia, reduz o risco do *endpoint* composto de eventos trombóticos major:
 - a) morte por doença cardíaca coronária, EAM, AVC isquémico ou isquemia aguda do membro;
 - b) morte de causa cardiovascular, EAM, AVC isquémico ou isquemia aguda do membro em doentes com DAC e/ou DAP.
- (2) Rivaroxabano 2,5 mg duas vezes ao dia em combinação com AAS 100 mg uma vez por dia, ou rivaroxabano 5 mg duas vezes por dia em comparação AAS 100 mg uma vez ao dia, reduz o risco de mortalidade por todas as causas em participantes com DAC ou DAP estável.

Objetivos terciários do estudo COMPASS incluíram componentes individuais dos objetivos primários e secundários, assim como hospitalização por causa CV, revascularização, amputação de membro, angina de peito, insuficiência cardíaca, tromboembolismo venoso, reanimação de paragem cardíaca e diagnóstico de cancro de novo. O benefício clínico líquido (*net clinical benefit*) foi o composto de morte cardiovascular, AVC, EAM, hemorragia fatal ou hemorragia sintomática em órgão crítico.

O estudo foi interrompido precocemente após a primeira análise formal interina programada dos dados de eficácia (50% dos eventos planeados) e ao fim de 23 meses de seguimento, por indicação do Comité Independente de Monitorização de Dados e Segurança, por se ter observado uma diferença constante da variável primária de eficácia em favor do grupo de doentes que recebia rivaroxabano em combinação com AAS ($z=-4,952$).

Resultados

Características basais dos sujeitos

Tabela III – características basais dos sujeitos do estudo COMPASS

Características	Total; N=27.395 (100%)
Idade (anos), média (DP)	68.2 (7.9)
<65	6517 (23.8%)
65-75	15183 (55.4%)
≥75	5695 (20.8%)
Género masculino, n (%)	21375 (78.0%)
IMC, média (DP)	28 (4.7)
Pressão arterial sistólica (mmHg), média (DP)	136 (17.6)
Colesterol (mg/dl), média (DP)	166 (169.0)
Fumadores, atuais, n (%)	5867 (21.4%)
Função renal (TFG), n (%)	
15-30 ml/min	243 (0.9%)
30-60 ml/min	6,033 (22.0%)
≥60 ml/min	21111 (77.1%)
PTCA coronária/ Aterectomia/ICP	14862 (54.3%)
CABG	6471 (23.6%)
AVC	1032 (3.8%)
Diabetes	10341 (37.7%)
Insuficiência Cardíaca	5902 (21.5%)
Hipertensão	20632 (75.3%)

Eficácia

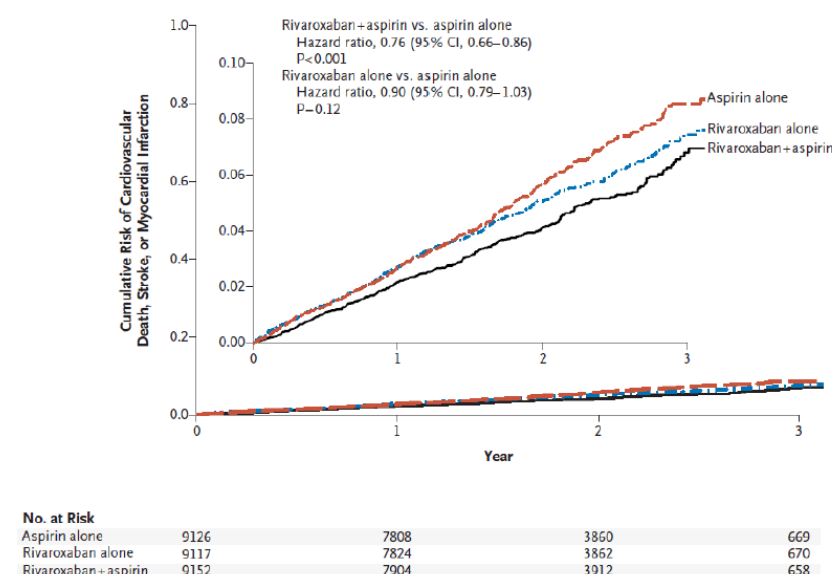
Efeito: ocorreram eventos primários de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral ou enfarte do miocárdio em 379 indivíduos (4,1%) do grupo rivaroxabano mais AAS, em 448 (4,9%) do grupo rivaroxabano sozinho e em 496 (5,4%) do grupo da AAS em monoterapia (Tabela IV e Fig. 2). Para a comparação de rivaroxabano (2,5 mg duas vezes ao dia) coadministrado com AAS vs. AAS em monoterapia, a taxa de risco para o desfecho primário foi de 0,76 (IC 95%, 0,66 a 0,86; $P < 0,001$; $z = -4,126$). Para a comparação do rivaroxabano em monoterapia (5 mg duas vezes ao dia) com AAS em monoterapia, a taxa de risco foi 0,90 (IC 95%, 0,79 a 1,03; $P = 0,12$; $z = -1,575$).

Tabela IV: Resultados do endpoint primário de eficácia e seus componentes

Endpoint	Rivaroxabano 2,5 mg BID + AAS N=9,152; n (%); HR [95% IC]; valor p (vs AAS)	AAS N=9,126;n (%)
EAM, AVC, morte cardiovascular	379 (4.1%) 0.76 [0.66–0.86]; <0.001 ARR:1.3%	496 (5.4%)
EAM	178 (1.9%) 0.86 [0.70–1.05]; 0.14 ARR: 0.3%	205 (2.2%)
AVC (isquêmico, hemorrágico, de causa desconhecida)	83 (0.9%) 0.58 [0.44–0.76]; <0.001 ARR: 0.7%	142 (1.6%)
Morte cardiovascular	160 (1.7%) 0.78 [0.64–0.96]; 0.02 ARR: 0.5%	203 (2.2%)

IC 95%= intervalo de confiança a 95%; HR= hazard ratio; ARR – absolute risk reduction

Figura 2: Incidência cumulativa do endpoint primário de eficácia do estudo COMPASS



O regime terapêutico rivaroxabano 2.5 mg BID em combinação com AAS demonstrou reduzir em 24% a ocorrência de eventos aterotrombóticos (morte cardiovascular, AVC e EAM) versus AAS em monoterapia (HR [95% IC]: 0.76 [0.66-0.86] $P<.001$; Redução de Risco Absoluto (ARR): 1.3%). Está também associado a uma redução relativa de 42% do risco de AVC e de 22% do risco de morte cardiovascular. A redução em 14% do risco de EAM não apresenta significância estatística (HR [95% IC]: 0.86 [0.70-1.05] $P=.14$; ARR: 0.3%). A eficácia acrescida do regime rivaroxabano 2,5 mg BID em combinação com AAS na redução de eventos aterotrombóticos é consistente, ocorrendo desde o início do estudo.

Outros parâmetros de eficácia: Rivaroxabano 2.5 mg BID em associação com AAS reduziu significativamente em 28% o *endpoint* composto de EAM, IAM, AVC isquêmico e morte por doença coronária cardíaca (HR [95% IC]: 0.72 [0.63-0.83] $P<.001$; ARR: 1.3%), assim como em 26% o *endpoint* composto EAM, IAM, AVC isquêmico e morte cardiovascular e, em 18% a morte por todas as causas. Rivaroxabano 2.5 mg BID em associação com AAS proporciona ainda reduções significativas nas amputações de causa CV em 52%, assim como de hospitalizações por causas CV (tabela V).

Tabela V: Resultados dos endpoints secundários e terciários de eficácia nos doentes com DAC e/ou DAP

Endpoint	Rivaroxabano 2.5 mg BID + AAS N=9,152; n (%) HR [95% IC]; valor p (vs AAS)	AAS N=9,126; n (%)
EAM, IAM, AVC isquêmico, morte por doença cardíaca coronária	329 (3.6%) 0.72 [0.63–0.83]; <0.001 ARR: 1.3	450 (4.9%)
EAM, IAM, AVC isquêmico, morte cardiovascular	389 (4.3%) 0.74 [0.65–0.85]; <0.001 1.4%	516 (5.7%)
Morte por todas as causas	313 (3.4%) 0.82 [0.71–0.96]; 0.01 ARR: 0.6%	378 (4.1%)
AVC isquêmico ou de causa desconhecida	64 (0.7%) 0.51 [0.38–0.69]; <0.001 ARR: 0.7%	125 (1.4%)
IAM	22 (0.2%) 0.55 [0.32–0.92]; 0.02 ARR: 0.4%	40 (0.4%)
Morte por doença coronária cardíaca	86 (0.9%) 0.73 [0.55–0.96]; 0.03 ARR: 0.4%	117 (1.3%)
Morte por doença cardiovascular	160 (1.7%) 0.78 [0.64;0.96]; 0.02 ARR:0.5%	203 (2.2%)
Hospitalizações por razões cardiovasculares	1244 (13.6%) 0.92 [0.85–0.99]; 0.03 ARR: 1.1%	1341 (14.7%)
Amputações por razões cardiovasculares	15 (0.2%) 0.48 [0.26–0.89]; 0.02 ARR: 0.1%	31 (0.3%)

IC 95%= intervalo de confiança a 95%; HR= hazard ratio

Segurança

Verificou-se uma ocorrência superior de acontecimentos adversos graves no regime terapêutico rivaroxabano 2,5 mg em combinação com AAS [n=721; (7,9%)], comparativamente ao verificado no braço de tratamento com AAS [n=662; (7,3%)].

Comparativamente ao AAS em monoterapia observou-se um aumento significativo do risco de hemorragia major segundo os critérios de ISTH modificado (HR [95% IC]: 1.70 [1.40-2.05] P<.001; ARI: 1.2%). Ainda assim, não houve um aumento significativo em termos de hemorragias fatais, em órgão crítico ou intracranianas (Tabela VI).

Tabela VI: Resultados de segurança e componentes nos doentes com DAC e/ou DAP

Endpoint	Rivaroxabano 2.5 mg BID + AAS N=9,152; n (%) HR [95% IC]; valor p (vs AAS)	AAS N=9,126; n (%)
Hemorragia major ISTH modificada	288 (3.1%) 1.70 [1.40–2.05]; <0.001 ARI: 1.2%	170 (1.9%)
Hemorragia fatal	15 (0.2%) 1.51 [0.62–3.69]; 0.36 ARI: 0.1%	10 (0.1%)
Hemorragia em órgão crítico (não-fatal)	63 (0.7%) 1.36 [0.91–2.01]; 0.13 ARI: 0.2%	49 (0.5%)
Hemorragia não-fatal intracraniana (sintomática)	21 (0.2%) 1.10 [0.59–2.04]; 0.77 ARI: 0	19 (0.2%)
Hemorragia não-fatal em outros órgãos críticos (sintomática)	42 (0.5%) 1.43 [0.89–2.29]; 0.14 ARI: 0.2%	29 (0.3%)
Reoperação necessária (Não-fatal e órgão não crítico)	10 (0.1%) 1.24 [0.49–3.14]; 0.65 ARI: NA	8 (<0.1%)
Hemorragia com ida ao hospital (não-fatal, órgão não crítico, não conduz à reoperação)	208 (2.3%) 1.91 [1.51–2.41]; <0.001 ARI: 1.1%	109 (1.2%)
- com internamento	172 (1.9%) 1.91 [1.48–2.46]; <0.001 ARI: 0.9%	90 (1.0%)
- sem internamento	36 (0.4%) 1.70 [0.99–2.92]; 0.05 ARI: 0.2%	21 (0.2%)
Hemorragia intestinal	140 (1.5%) 2.15 [1.60–2.89]; <0.001 ARI: 0.8%	65 (0.7%)
Hemorragia intracraniana	28 (0.3%) 1.16 [0.67–2.00]; 0.60 ARI: 0	24 (0.3%)

IC 95%= intervalo de confiança a 95%; HR= hazard ratio

Nos doentes com doença aterosclerótica estável que cumpriram os critérios de inclusão do estudo COMPASS, o rivaroxabano na dose de 2,5 mg BID em combinação com AAS 100 mg OD, associou-se a menos eventos cardiovasculares adversos, mas mais eventos hemorrágicos maiores, em comparação com a AAS isolada. O rivaroxabano na dose de 5 mg BID em monoterapia não foi mais eficaz que a AAS em monoterapia e teve mais eventos hemorrágicos maiores.

Subpopulação com DAP (Anand SS *et al.*, 2018)

Foram incluídos 7470 doentes no estudo com DAP. Destes, 6048 tinham DAP sintomática e 1422 tinham DAC com Índice braço-tornozelo < 0.90. O seguimento foi completo em 7457 doentes (>99%), com uma mediana de 21 meses.

Dos resultados de eficácia destaca-se que a comparação rivaroxabano + AAS vs. AAS apresenta HR (IC):

- Significativos: AVC isquémico 0.54(0.33-0.87), isquemia aguda do MI 0.56(0.32-0.99).
- Não significativos: no EAM de 0.76(0.53-1.09), morte cardiovascular 0.82 (0.59-1.14), mortalidade global 0.91(0.72-1.16), isquemia crónica do MI 0.67(0.35-1.16). Portanto, cruzam a linha de não efeito (HR=1).
- Eventos adversos *major* do MI 0.54(0.35-0.84), amputações 0.40 (0.20-0.79), amputações *major* 0.30(0.11-0.80)

Dos resultados de segurança verifica-se agravamento no grupo RIV + AAS relativamente a AAS dos seguintes *outcomes*: hemorragia major HR=1.61 IC (1.12-2.31) e hemorragia GI HR=2.28 (1.31-3.96). Os restantes *outcomes* de segurança cruzam a linha de não efeito (HR=1).

Comparação Rivaroxabano + AAS vs. Clopidogrel - Evidência indireta

Desenho do estudo

Foi submetida uma revisão sistemática que teve por objetivo identificar estudos em doentes com DAP e DAC que permitam uma comparação da eficácia e segurança de Rivaroxabano + AAS contra clopidogrel.

A pesquisa incluiu a *Medline*, *EMBASE*, *MEDLINE in-process*, *CENTRAL* a 1 março 2018. Foram feitas pesquisas manuais em bases de dados biomédicas para procurar resumos de conferências relevantes a partir de 2015.

Foram usados os critérios de inclusão e exclusão explicitados na tabela seguinte.

Tabela VII – Critérios para a pesquisa da revisão sistemática

PICOS	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Adult patients with stable coronary artery disease (CAD) and/or peripheral artery disease (PAD)	Non-CAD/PAD patients, children and adolescents CAD/PAD analysed as a subgroup of broader population (e.g., atrial fibrillation)
Interventions	Xaban/DTIs (RIV, dabigatran, apixaban, edoxaban, betrixaban) Antiplatelet (ASA, clopidogrel, ticagrelor, ticlopidine, triflusal and prasugrel) Dipyridamole Cilostazol, vorapaxar Parenteral anticoagulants (LMWH, unfractionated heparin,	Other interventions
Comparators	Any comparator	Comparators other than interventions listed and placebo
Outcomes of interest	Efficacy including: Composite outcomes: - Stroke/myocardial infarction/CV death - Coronary heart disease death/myocardial infarction/ischemic stroke/acute limb ischemia - CV death/myocardial infarction/ischemic stroke/acute limb ischemia Individual components of composite outcomes All-cause mortality Amputations Heart Failure Unstable Angina Revascularisation Coronary artery bypass graft (CABG) failure (graft occlusion) Coronary angioplasty/stent failure (restenosis) MALE (Severe limb ischemia leading to an intervention/major Amputation due to vascular insufficiency above forefoot) Safety including:	Other outcomes Publications reporting only on withdrawals without any other eligible outcomes
Study designs	Study type: RCTs (including pragmatic trials and subgroup analyses of eligible RCTs) Extensions of RCTs Treatment duration: > 3 months.	Study type: Non-randomised designs Review Opinion, editorial, letters Treatment duration: ≤ 3 months.
Publication timeframe	Full text papers, conference abstracts > 2014	Conference abstracts ≤ 2014

Critérios de inclusão na comparação indireta

De modo a permitir uma comparação com os dados do estudo COMPASS, foram adotados critérios semelhantes:

- Doentes com DAC ou DAP que não necessitam de terapia antiagregante dupla;
- Ensaios com duração superior a 3 meses;
- Ensaios que englobem doentes com DAC ou DAP, ou ambas as doenças em simultâneo.
- Estudos que tenham avaliado *outcomes* de eficácia e de segurança com resultados para a população ITT;
- Estudos que incluam uma das seguintes opções terapêuticas: RIV + AAS ou clopidogrel;
- Foram excluídos estudos com dados em falta ou que reportaram 0 eventos em todos os grupos.

Outcomes

Outcomes de Eficácia: AVC; AVC isquémico; AVC hemorrágico; EAM; Morte cardiovascular; Morte por todas as causas; Evento adverso major do membro; Amputação; Isquemia aguda de um membro; Trombose venosa; Isquemia crónica de um membro; AVC/EAM/Morte cardiovascular.

Segurança: Hemorragia major; Hemorragia intracraniana; Hemorragia GI; Hemorragia fatal.

Análise estatística

Foi utilizado o método de comparação indireta de tratamento (ITC) baseado na presença de um comparador comum entre dois tratamentos.

Na ausência de heterogeneidade significativa foi utilizada a meta-análise de efeito fixo. Nos restantes casos foi utilizada a meta-análise de efeitos aleatórios.

Resultados da Revisão Sistemática

Foram identificadas inicialmente 21,806 referências. Na análise final foram incluídos 3 estudos (2 RCT com população DAC E DAP e 1 estudo com população com DAC).

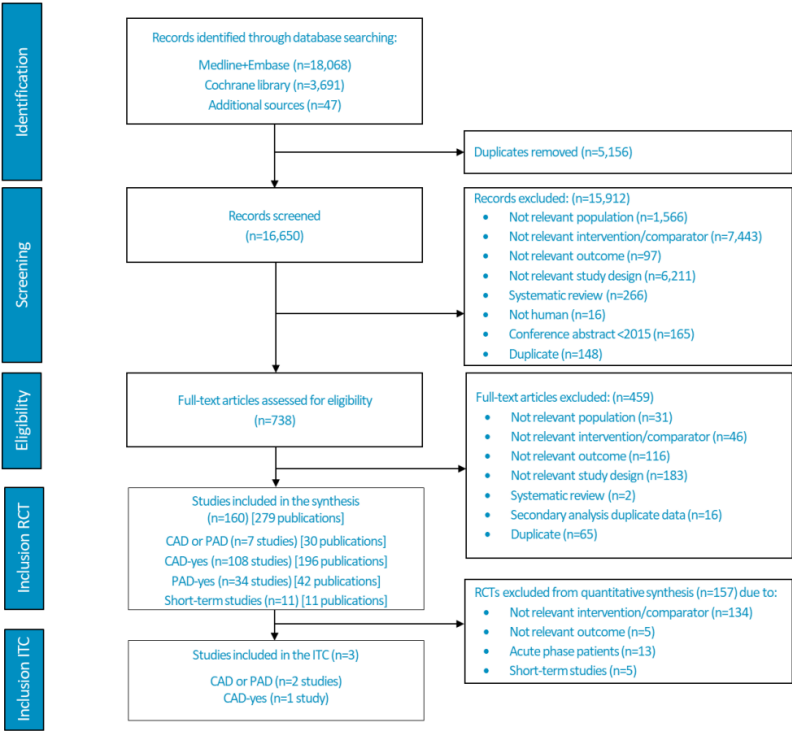


Figura 3 - Fluxograma PRISMA

Estudos incluídos:

Os estudos incluídos foram considerados em doentes com doença estável.

Studies	Population - characteristic	No. patients randomised	Interventions and comparators	Follow-up time (months)
CAD or PAD				
COMPASS	Stable atherosclerotic vascular disease (meet criteria for CAD and/or PAD)	27,395	RIV+ASA RIV ASA	Mean: 23
CAPRIE	Ischaemic stroke ≥ 1 week and ≤ 6 months or MI ≤ 35 days before randomisation or PAD	19,185	CLO ASA	Mean: 22.9

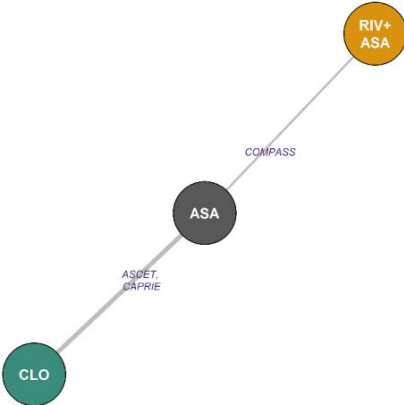


Figura 4 - Estudos incluídos e rede da meta-análise

Resultados da comparação RIV + AAS vs. CLO

Foram incluídos um total de 38,464 doentes.; 1 ensaio comparava RIV + AAS vs. AAS; dois ensaios compararam CLO vs. AAS (CAPRIE e ASCET); dois RCT englobaram doentes com DAP E DAC (COMPASS e CAPRIE); um ensaio em doentes com DAC (ASCET).

Study	Intervention/ Comparator	Stroke/MI/ CV death	CV death	All-cause death	Stroke	IS	MI	MALE	Amputations	ALI	VTE	MB	IB	HS	GB	FB
COMPASS	RIV+ASA vs ASA	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CAPRIE	CLO vs ASA		✓	✓		✓	✓					✓	✓		✓	✓
ASCET	CLO vs ASA			✓		✓	✓					✓				

O risco de AVCi foi inferior com RVA + AAS (HR = 0.54 [0.39, 0.75]).

O risco de hemorragia major foi superior com RVA + AAS (HR = 1.89 [1.40, 2.56]) bem como de hemorragia GI (HR = 2.87 [2.02, 4.07]).

Não foram encontradas diferenças nos restantes *outcomes*.

Foi detetado um nível baixo a moderado de heterogeneidade ($I^2 < 50\%$).

As diferentes doses de AAS utilizadas nos vários estudos constituem uma fonte de heterogeneidade (100 mg no COMPASS, 160 mg no ASCET e 325 CAPRIE)

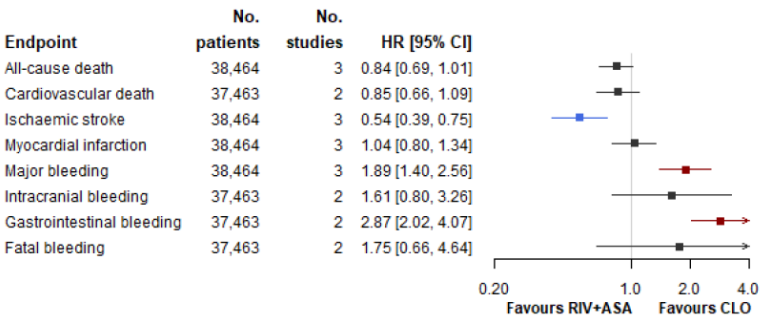


Figura 5 - Forest Plot da comparação RVA + AAS vs. CLO

6. Avaliação da evidência por *outcome*

COMPASS (população DAC/DAP)

Eficácia

- Mortalidade Global - Crítica - HR IC 95% - 0.82 [0.71-0.96]; 0.01 - benefício com RIV + AAS.
- Mortalidade Cardiovascular - Crítica - HR IC 95% - 0.78 [0.64-0.96]; 0.02 - benefício com RIV + AAS.
- Enfarte do Miocárdio - Crítica - HR IC 95% - 0.86 [0.70-1.05]; 0.14 - sem diferença entre tratamentos.
- Acidente vascular cerebral isquêmico - Crítica - HR IC 95% - 0.58 [0.44-0.76]; <0.001 - benefício com RIV + AAS.
- Amputação de Membro Inferior por DAP - Crítica - HR IC 95% - 0.48 [0.26-0.89]; 0.02 - benefício com RIV + AAS.
- Não existiram dados para os seguintes *outcomes*: Revascularização coronária; Revascularização de artéria periférica; Agravamento das queixas de angina; Limitação da marcha por claudicação intermitente; Qualidade de vida avaliada por escala validada.

Segurança

- Taxa de hemorragias *major* - Crítico - HR IC 95% -1.70 [1.40-2.05]; <0.001- agravamento com RIV + AAS.
- Taxa de hemorragia *minor* - Importante - HR IC 95% - 1.70 (1.52-1.90) <0.001 - agravamento com RIV + AAS.
- Não existem dados para os seguintes *outcomes*: Eventos adversos; Eventos adversos graves; Interrupção do tratamento por eventos adversos

Subpopulação DAP, AAS + RIV vs. AAS (estudo Anand SS *et al.*, 2018):

Eficácia

- Mortalidade Global - Crítica - HR IC 95% - 0.91 (0.72-1.16) - sem diferença entre tratamentos.
- Mortalidade Cardiovascular - Crítica - HR IC 95% - 0.82 (0.59-1.14) - sem diferença entre tratamentos
- Enfarte do Miocárdio - Crítica - HR IC 95% - 0.76 (0.53-1.09) - sem diferença entre tratamentos
- Acidente vascular cerebral isquémico - Crítica - HR IC 95% - 0.54 (0.33-0.87) - benefício com RIV + AAS.
- Amputação de Membro Inferior por DAP - Crítica - HR IC 95% - 0.40 (0.20-0.79) - benefício com RIV + AAS.
- Não existiram dados para os seguintes *outcomes*: Revascularização coronária; Revascularização de artéria periférica; Agravamento das queixas de angina; Limitação da marcha por claudicação intermitente; Qualidade de vida avaliada por escala validada.

Medidas de Segurança

- Taxa de hemorragias major - Crítico - HR IC 95% - 1.61 (1.12-2.31) - agravamento com RIV + AAS.
- Taxa de hemorragia *minor* - Importante - HR IC 95% - 1.43 (1.15-1.77) - - agravamento com RIV + AAS.
- Não existiram dados para os seguintes *outcomes*: Eventos adversos; Eventos adversos graves; Interrupção do tratamento por eventos adversos.

Subpopulação DAP, AAS + RIV vs. CLO (comparação indireta submetida)

Eficácia

- Mortalidade Global - Crítica - HR IC 95% - 0.84 [0.69, 1.01] - sem diferença entre tratamentos.

- Mortalidade Cardiovascular - Crítica - HR IC 95% - 0.85 [0.66, 1.09] - sem diferença entre tratamentos.
- Enfarte do Miocárdio - Crítica - HR IC 95% - 1.04 [0.80, 1.34] - sem diferença entre tratamentos.
- Acidente vascular cerebral isquêmico - Crítica - 0.54 [0.39, 0.75] - benefício com RIV + AAS.
- Não existiram dados para os seguintes *outcomes*: Revascularização coronária; Revascularização de artéria periférica; Amputação de Membro Inferior; Agravamento das queixas de angina; Limitação da marcha por claudicação intermitente; Qualidade de vida avaliada por escala validada.

Medidas de Segurança

- Taxa de hemorragias *major* - Crítico - HR IC 95% - 1.89 [1.40, 2.56] - agravamento com RIV + AAS.
- Não existiram dados para os seguintes *outcomes*: Eventos adversos; Eventos adversos graves; Interrupção do tratamento por eventos adversos; Taxa de hemorragia *minor*.

7. Qualidade da evidência submetida

Consideraram-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito, conforme tabela abaixo.

Tabela VIII - Avaliação da qualidade da evidência segundo a metodologia GRADE.

Comparação RIV+AAS vs. AAS						
<i>Outcomes</i>	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade	Classificação <i>outcomes</i>	Nº estudos
Mortalidade Global	Não	Não	NA	Elevada	Crítica	1
Mortalidade Cardiovascular	Não	Não	NA	Elevada	Crítica	1
Enfarte do Miocárdio	Não	Não	NA	Elevada	Crítica	1
Acidente vascular cerebral isquêmico	Não	Não	NA	Elevada	Crítica	1
Revascularização coronária	-				Crítica	0
Revascularização de artéria periférica	-				Crítica	0
Amputação de Membro Inferior por DAP	Não	Não	NA	Elevada	Crítica	1
Agravamento das queixas de angina	-				Crítica	0
Limitação da marcha por claudicação intermitente	-				Crítica	0
Qualidade de vida avaliada por escala validada	-				Crítica	0
Eventos adversos	-				Importante	0
Eventos adversos graves	-				Crítico	0
Interrupção do tratamento por eventos adversos	-				Crítico	0
Taxa de hemorragias major	Não	Não	NA	Elevada	Crítico	1
Taxa de hemorragia minor	Não	Não	NA	Elevada	Importante	1

Comparação RIV+AAS vs. CLO						
<i>Outcomes</i>	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade	Classificação <i>outcomes</i>	Nº estudos
Mortalidade Global	Sim	Não	Não*	Moderada	Crítica	1
Mortalidade Cardiovascular	Sim	Não	Não*	Moderada	Crítica	1
Enfarte do Miocárdio	Sim	Não	Não*	Moderada	Crítica	1
Acidente vascular cerebral isquêmico	Sim	Não	Não*	Moderada	Crítica	1
Revascularização coronária	--				Crítica	
Revascularização de artéria periférica	--				Crítica	
Amputação de Membro Inferior por DAP	--				Crítica	
Agravamento das queixas de angina	--				Crítica	
Limitação da marcha por claudicação intermitente	--				Crítica	
Qualidade de vida avaliada por escala validada	--				Crítica	
Eventos adversos	--				Importante	
Eventos adversos graves	--				Crítico	
Interrupção do tratamento por eventos adversos	--				Crítico	
Taxa de hemorragias <i>major</i>	Sim	Não	Não*	Moderada	Crítico	1
Taxa de hemorragia <i>minor</i>	Sim	Não	Não*	Moderada	Importante	1

* apesar de poucos estudos o N de doentes era grande e os resultados nas subpopulações coerentes.
Heterogeneidade abaixo dos 50%

As razões para o *downgrade* da qualidade da evidência de elevada para moderada foram:

- Apenas um único estudo de comparação.
- Comparação indireta.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do Rivaroxabano, coadministrado com ácido acetilsalicílico (AAS), para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com doença arterial coronária (DAC) ou doença arterial periférica (DAP) sintomática com alto risco de acontecimentos isquémicos.

Para esta avaliação foi considerado o ensaio clínico COMPASS (e o subestudo em população com DAP) e uma comparação indireta fornecido sobre o Rivaroxabano.

Na comparação do Rivaroxabano coadministrado com AAS vs. AAS, no estudo COMPASS verificou-se:

- Eficácia: uma melhoria da mortalidade global (HR IC 95% - 0.82 [0.71–0.96]), da mortalidade cardiovascular (HR IC 95% - 0.78 [0.64–0.96]), do Acidente vascular cerebral isquémico (HR IC 95% - 0.58 [0.44–0.76]) e da amputação de membro inferior por DAP (HR IC 95% - 0.48 [0.26–0.89]).
- Eficácia: não existiu diferença significativa ou dados relativos a outras medidas de avaliação (Revascularização coronária; Revascularização de artéria periférica; Agravamento das queixas de angina; Limitação da marcha por claudicação intermitente; Qualidade de vida avaliada por escala validada).
- Segurança: a associação Rivaroxabano + AAS associou-se a uma maior taxa de hemorragias *major* (HR IC 95% -1.70 [1.40–2.05]) e maior taxa de hemorragia *minor* HR IC 95% - 1.70 (1.52–1.90).
- Segurança: Não existem dados para os seguintes *outcomes*: Eventos adversos; Eventos adversos graves; Interrupção do tratamento por eventos adversos.

Na comparação do Rivaroxabano coadministrado com AAS vs. AAS, no estudo COMPASS com população DAP verificou-se:

- Eficácia: Sem diferença entre tratamentos no que diz respeito a Mortalidade Global - HR IC 95% - 0.91 (0.72-1.16); mortalidade Cardiovascular - HR IC 95% - 0.82 (0.59-1.14); Enfarte do Miocárdio - Crítica - HR IC 95% - 0.76 (0.53-1.09);
- Eficácia: Benefício favorável à intervenção no Acidente vascular cerebral isquémico - HR IC 95% - 0.54 (0.33-0.87; amputação de Membro Inferior por DAP - HR IC 95% - 0.40 (0.20-0.79).
- Eficácia: Não existiram dados para as restantes medidas de avaliação de eficácia.
- Segurança: a associação Rivaroxabano + AAS provocou maior taxa de hemorragias *major* - HR IC 95% - 1.61 (1.12-2.31) e maior taxa de hemorragias *minor* - HR IC 95% - 1.43 (1.15-1.77).
- Não existiram dados para as seguintes medidas de avaliação: Eventos adversos; Eventos adversos graves; Interrupção do tratamento por eventos adversos.
-

Na comparação do Rivaroxabano coadministrado com AAS vs. Clopidogrel, na comparação indireta verificou-se:

- Eficácia: sem diferença entre tratamentos na Mortalidade Global - HR IC 95% - 0.84 [0.69, 1.01]; Mortalidade Cardiovascular - HR IC 95% - 0.85 [0.66, 1.09]; Enfarte do Miocárdio - HR IC 95% - 1.04 [0.80, 1.34]
- Eficácia: benefício favorável à intervenção no Acidente vascular cerebral isquémico - 0.54 [0.39, 0.75].
- Eficácia: não existiram dados para os seguintes *outcomes*: Revascularização coronária; Revascularização de artéria periférica; Amputação de Membro Inferior; Agravamento das queixas de angina; Limitação da marcha por claudicação intermitente; Qualidade de vida avaliada por escala validada.
- Segurança: a associação Rivaroxabano + AAS provocou maior taxa de hemorragias *major* HR IC 95% - 1.89 [1.40, 2.56].
- Segurança: não existiram dados para os seguintes *outcomes*: Eventos adversos; Eventos adversos graves; Interrupção do tratamento por eventos adversos; Taxa de hemorragia *minor*.

1. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliada a eficácia e segurança comparativa do Rivaroxabano, coadministrado com ácido acetilsalicílico (AAS), para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com doença arterial coronária (DAC) ou doença arterial periférica (DAP) sintomática com alto risco de acontecimentos isquémicos.

Concluiu-se que Rivaroxabano coadministrado com AAS:

- em doentes adultos com doença arterial coronária, face ao comparador AAS, foi indicativo de Valor terapêutico acrescentado (VTA) menor.
- em doentes adultos com doença arterial periférica e elevado risco de acontecimentos isquémicos, face ao comparador AAS, foi indicativo de VTA menor.
- em doentes adultos com doença arterial periférica e elevado risco de acontecimentos isquémicos, face ao comparador clopidogrel, foi indicativo de comparabilidade.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- em doentes adultos com doença arterial coronária:
 - na comparação do Rivaroxabano coadministrado com AAS vs. AAS verificou-se melhoria da mortalidade global (HR IC 95% - 0.82 [0.71–0.96]), da mortalidade cardiovascular (HR IC 95% - 0.78 [0.64–0.96]), do Acidente vascular cerebral isquémico (HR IC 95% - 0.58 [0.44-0.76]) e da amputação de membro inferior por DAP (HR IC 95% - 0.48 [0.26-0.89]).
 - verificou-se para a mesma comparação uma maior taxa de hemorragias *major* (HR IC 95% -1.70 [1.40–2.05]) e maior taxa de hemorragia *minor* HR IC 95% - 1.70 (1.52-1.90).
- em doentes adultos com doença arterial periférica:
 - a comparação do Rivaroxabano coadministrado com AAS vs. AAS, não revelou diferença entre tratamentos no que diz respeito a Mortalidade Global - HR IC 95% - 0.91 (0.72-1.16); mortalidade Cardiovascular - HR IC 95% - 0.82 (0.59-1.14); Enfarte do Miocárdio - Crítica - HR IC 95% - 0.76 (0.53-1.09);
 - na mesma população a comparação revelou benefício favorável à associação no Acidente vascular cerebral isquémico - HR IC 95% - 0.54 (0.33-0.87; amputação de Membro Inferior por DAP - HR IC 95% - 0.40 (0.20-0.79).
 - na mesma população a comparação Rivaroxabano + AAS provocou maior taxa de hemorragias *major* - HR IC 95% - 1.61 (1.12-2.31) e maior taxa de hemorragias *minor* - HR IC 95% - 1.43 (1.15-1.77).

- na comparação indireta do Rivaroxabano coadministrado com AAS vs. Clopidogrel verificou-se não existir diferença entre tratamentos na Mortalidade Global - HR IC 95% - 0.84 [0.69, 1.01]; na mortalidade cardiovascular - HR IC 95% - 0.85 [0.66, 1.09]; no enfarte do miocárdio - HR IC 95% - 1.04 [0.80, 1.34].
- na comparação indireta do Rivaroxabano coadministrado com AAS vs. Clopidogrel verificou-se um benefício favorável à intervenção no Acidente vascular cerebral isquémico - 0.54 [0.39, 0.75].
- na mesma comparação a associação Rivaroxabano + AAS provocou maior taxa de hemorragias major HR IC 95% - 1.89 [1.40, 2.56].

Perante os factos reportados no ponto anterior, ponderou-se os potenciais benefícios e riscos do fármaco em análise e alerta-se que apesar de existir prova de eficácia de elevada qualidade em resultados clinicamente relevantes os dados de segurança, principalmente os eventos hemorrágicos *major*, são preocupantes.

Recomenda-se que a decisão de iniciar ou não rivaroxabano coadministrado com AAS para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com doença arterial coronária (DAC) ou doença arterial periférica (DAP) sintomática com alto risco de acontecimentos isquémicos (elevado risco tromboembólico) deve ter em conta as características individuais de cada doente, particularmente considerando o risco hemorrágico individual de cada doente, sugerindo-se a não recomendação em doentes com elevado risco hemorrágico.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios da utilização de Xarelto 2, 5 mg, coadministrado com AAS, comparativamente à administração em monoterapia de AAS, na prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com doença arterial coronária (DAC). No âmbito da avaliação farmacoterapêutica não se recomendou a sua utilização em doentes com elevado risco hemorrágico.

Foi desenvolvido um modelo de transição de estádios de Markov, estruturado em estádios de saúde e eventos. O modelo simula a progressão do “paciente padrão” entre estádios, num horizonte temporal de 33 anos, com o paciente a acumular custos e benefícios em cada estágio.

A medida de resultados foram os anos de vida ajustados pela qualidade. Foram avaliados os recursos com base num painel de peritos, e valorizados com base em fontes oficiais.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do Xarelto 2,5 mg + AAS em comparação com AAS.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

Xarelto 2, 5 mg, coadministrado com AAS, em doentes adultos com doença arterial coronária (DAC), foi indicativo de vantagem terapêutica acrescentada (VTA) menor face a AAS.

Considerando o risco hemorrágico individual de cada doente, sugeriu-se a não recomendação em doentes com elevado risco hemorrágico.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para a comparticipação pelo SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

12. Referências bibliográficas

1. (Belcaro, 2000) Belcaro G, Nicolaides AN, Ramaswami G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, Ferrari P, Geroulakos G, Barsotti A, Griffin M, Dhanjil S, Sabetai M, Bucci M, Martines G. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study). *Atherosclerosis* 2001; 156:379–87.
2. (Bhatt , 2010) Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2010; 304(12):1350-1357.
3. (BHF, 2012) British Heart Foundation. Coronary heart disease statistics. Disponível em <http://www.bhf.org.uk/plugins/PublicationsSearchResults/DownloadFile.aspx?docid=508b8b91-1301-4ad7-bc7e7f413877548b&version=-1&title=Coronary+Heart+Disease+Statistics+2012+&resource=G608>. [acesso no dia 10/07/2017]
4. (Conte, 2015) Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, Mills JL, Moneta GL, Murad MH, Powell RJ, Reed AB, Schanzer A, Sidawy AN. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg* 2015;61(3 Suppl):2s–41s.
5. (Criqui, 2015) Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015; 116:1509 –26.
6. (Dickstein, 2006) Dickstein, K; Gleim, GW; Snapinn, S; James, MK; Kjekshus, J, et al. The impact of morbid events on survival following hospitalization for complicated myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* .2006 Jan;8(1):74-80. Epub 2005 Aug 2
7. (Fowkes, 2008) Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d’Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 197–208.
8. (Fowkes, 2013) Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382: 1329–40.

9. (Fox, 2010) Fox, KAA; Carruthers, KF; Dunbar, DR; Graham, C; Manning, JR; et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *European Heart Journal* 2010; 31(22): 2755-2764
10. (Gaziano, 2010) Gaziano, TA; Bitton, A; Anand, S; Abrahams-Gessel, S; Murphy, A. Growing epidemic of coronary heart disease in low- and middle-income countries. *Curr Probl Cardiol* 2010 Feb;35(2):72-115
11. (Giannopoulos, 2015) Giannopoulos A, Kakkos S, Abbott A, Naylor AR, Richards T, Mikhailidis DP, Geroulakos G, Nicolaides AN. Long-term mortality in patients with asymptomatic carotid stenosis: implications for statin therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50:573–82.
12. (Lewis, 2014) Lewis EF, Li Y, Pfeffer MA, et al. Impact of cardiovascular events on change in quality of life and utilities in patients after myocardial infarction: a VALIANT study (valsartan in acute myocardial infarction). *JACC. Heart failure*. 2014;2(2):159-165.
13. (Menezes, 2009) Menezes JD, Fernandes JF, Carvalho CS, Barbosa J, Mansilha A. Estudo da prevalência da doença arterial periférica em Portugal. *Rev Soc Port Angiol Cir Vasc*, 2009; 5 (2): 59-68.
14. (Schweikert, 2009) Schweikert B, Hunger M, Meisinger C, König HH, Gapp O, Holle R. Quality of life several years after myocardial infarction: comparing the MONICA/KORA registry to the general population. *European heart journal*. 2009;30(4):436-443.
15. (Smolina, 2012) Smolina, K; Wright, FL; Rayner, M; Goldacre, MJ. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study. *BMJ* 2012 Jan 25;344:d8059. doi: 10.1136/bmj.d8059
16. (Townsend, 2016) Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016;37(42):3232-3245. Epub 2016 Aug 14..
17. (Wallentin, 2009) Wallentin, L; Becker, RC; Budaj, A; Cannon, CP; Emanuelsson, H; et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57. Epub 2009 Aug 30
18. (Yusuf, 2001) Yusuf, S; Zhao, F; Mehta, SR; Chrolavicius, S; Tognoni, G; Fox, KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. *N Engl J Med* 2001 Aug 16;345(7):494-502.