

Dabigatrana para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar e Idarucizumabe para reversão do efeito anticoagulante do Dabigatrana

Dezembro/2018



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Dabigatrana para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar e Idarucizumabe para reversão do efeito anticoagulante do Dabigatrana

Dezembro/2018

Brasília – DF  
2018



2018 Ministério da Saúde.

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração*

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

*Supervisão*

Vânia Cristina Canuto Santos - DIRETORA DO DGITS/SCTIE/MS



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: ATIVIDADE ELÉTRICA DO CORAÇÃO NORMAL E COM FIBRILAÇÃO ATRIAL. ....	12
FIGURA 2: RISCO DE VIÉS DA COCHRANE. ....	29
FIGURA 3: DISTRIBUIÇÃO POR PAÍS DO TEMPO MÉDIO EM FAIXA TERAPÊUTICA NO ENSAIO. RE-LY. ...	37
FIGURA 4: TEMPO PARA O DESFECHO PRIMÁRIO EM CADA QUARTIL DO TEMPO MÉDIO DOS CENTROS NA FAIXA TERAPÊUTICA. ....	40
FIGURA 5: TEMPO PARA O EVENTO DE SANGRAMENTO MAIOR EM CADA QUARTIL DOS CENTROS EM RELAÇÃO AO TEMPO MÉDIO NA FAIXA TERAPÊUTICA. CTTR = CENTRO EM RELAÇÃO AO TEMPO MÉDIO NA FAIXA TERAPÊUTICA. ....	42
FIGURA 6: DISTRIBUIÇÃO DE VALORES DO TEMPO MÉDIO NA FAIXA TERAPÊUTICA DE VARFARINA, COM CURVA DE DENSIDADE NORMAL NA POPULAÇÃO CLÍNICA. ....	45
FIGURA 7: DISTRIBUIÇÃO DE VALORES DO TEMPO MÉDIO NA FAIXA TERAPÊUTICA DE VARFARINA, COM CURVA DE DENSIDADE NORMAL, NA POPULAÇÃO CLÍNICA COM CHADS2 (INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA, HIPERTENSÃO, IDADE, DIABETES E AVC PONTUAÇÃO DE 2 (PAINEL A) OU 3 (PAINEL B)). ....	45
FIGURA 8: EVENTOS TROMBÓTICOS 30 DIAS APÓS A ADMINISTRAÇÃO DE IDARUCIZUMABE. ....	48
FIGURA 9: RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA. ....	53
FIGURA 10: RESULTADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA PARA SANGRAMENTOS. ....	57
FIGURA 11: RESULTADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA PARA CIRURGIAS. ....	57
FIGURA 12: FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO REALIZADOS PELO DEMANDANTE DABIGATRANA. ....	72
FIGURA 13: FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO REALIZADOS PELO DEMANDANTE IDARUCIZUMABE. ....	73

## LISTA DE QUADROS

QUADROS 1: DEFINIÇÃO SIMPLIFICADA DA FIBRILAÇÃO ATRIAL. ....	14
QUADROS 2: ESCORE DE CHADS2 UTILIZADO PARA AVALIAÇÃO DE RISCO PARA FENÔMENOS TROMBOEMBÓLICOS EM PACIENTES PORTADORES DE FIBRILAÇÃO ATRIAL. ....	16
QUADROS 3: ESCORE DE CHA2DS2-VASC UTILIZADO PARA AVALIAÇÃO DE RISCO PARA FENÔMENOS TROMBOEMBÓLICOS EM PACIENTES PORTADORES DE FIBRILAÇÃO ATRIAL. ....	16
QUADROS 4: INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS DE ACORDO COM O ESCORE DE CHA2DS2-VASC. ....	17
QUADROS 5: RECOMENDAÇÕES PARA O USO DE ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS E ANTICOAGULANTES NA FIBRILAÇÃO ATRIAL. ....	18
QUADROS 6: ESCORE DE CHA2DS2VASC E TAXA ANUAL DE RISCO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL DE ACORDO COM A PONTUAÇÃO. ....	19
QUADROS 7: MEDICAMENTOS LISTADOS PELAS PRINCIPAIS DIRETRIZES BRASILEIRA PARA O TRATAMENTO DE FIBRILAÇÃO ATRIAL. ....	20
QUADROS 8: REGRAS DE INTERRUPTÃO ANTES DE PROCEDIMENTOS INVASIVOS OU CIRÚRGICOS. ....	23
QUADROS 9: APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA. ....	25
QUADROS 10: ESTUDOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE E CONSIDERADOS PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC. ....	28
QUADROS 11: CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE. ....	50
QUADROS 12: RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO DABIGATRANA DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE. ....	52
QUADROS 13: CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE. ....	54
QUADROS 14: CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL PARA A ANÁLISE DE SANGRAMENTOS AMEAÇADORES À VIDA. ....	56
QUADROS 15: CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL PARA A ANÁLISE DE EMERGÊNCIA. ....	56



## LISTA DE TABELA

TABELA 1: PERGUNTA ESTRUTURADA ELABORADA PELO DEMANDANTE. ....	26
TABELA 2: PERGUNTA ESTRUTURADA ELABORADA PELO DEMANDANTE. ....	27
TABELA 3: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA. ....	34
TABELA 4: CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO RE-LY. ....	38
TABELA 5: POPULAÇÃO TOTAL, COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS – TAXA DE DESFECHOS.....	39
TABELA 6: DESFECHO PRIMÁRIO E SEUS COMPONENTES DE ACORDO COM OS CENTROS EM RELAÇÃO AO TEMPO MÉDIO NA FAIXA TERAPÊUTICA. ....	40
TABELA 7: EVENTOS DE SANGRAMENTOS DE ACORDO COM O TEMPO MÉDIO DOS CENTROS NA FAIXA TERAPÊUTICA. ....	41
TABELA 8: EVENTOS DE SANGRAMENTOS DE ACORDO COM O TEMPO MÉDIO DOS CENTROS NA FAIXA TERAPÊUTICA. ....	43
Tabela 9: INDICAÇÕES PARA REVERSÃO DE DABIGATRANA. ....	47
TABELA 10: CUSTOS ANUAIS RELACIONADOS AOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO. ....	58
Tabela 11: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DE DABIGATRANA. ....	59
TABELA 12: CONSUMO DE RECURSOS. ....	60
TABELA 13: REFERÊNCIAS DOS CUSTOS UNITÁRIOS DOS CONSUMOS DE RECURSOS. ....	61
TABELA 14: RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA. ....	61
TABELA 15: BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADOS PELO DEMANDANTE DABIGATRANA. ....	71
TABELA 16: BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADOS PELO DEMANDANTE IDARUCIZUMABE. ....	71



## SUMÁRIO

1.	CONTEXTO .....	7
2.	APRESENTAÇÃO .....	9
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	10
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA .....	12
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	12
4.2	Tratamento recomendado.....	17
5.	A TECNOLOGIA .....	21
5.1	Descrição.....	21
5.2	Ficha técnica.....	21
5.3	Descrição.....	24
5.4	Ficha técnica.....	24
5.5	Preço proposto para incorporação .....	25
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA .....	26
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	26
6.2	Avaliação crítica da demanda .....	27
6.3	Evidência Clínica .....	29
6.4	Avaliação Econômica Conjunta .....	50
6.5	Impacto Orçamentário Conjunto .....	58
6.6	Avaliação por outras agências de ATS .....	62
6.7	Monitoramento do horizonte tecnológico.....	63
6.8	Implementação .....	64
6.9	Considerações gerais .....	64
7.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	66
8.	REFERÊNCIAS.....	67
	ANEXO I – Bases de dados e estratégia de busca realizada pelo demandante .....	71
	ANEXO II – Fluxograma de seleção .....	72



## 1. CONTEXTO

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

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

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

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

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



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

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

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.





## **2. APRESENTAÇÃO**

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela empresa Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário dos medicamentos Dabigatana (Pradaxa®) para o tratamento da prevenção do acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial, não valvar, que não conseguem permanecer na faixa terapêutica de razão normalizada internacional com Varfarina, e Idarucizumabe (Praxbind®) para a reversão do efeito anticoagulante da Dabigatana (Pradaxa®), visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologias:** Dabigatrana e Idarucizumabe

**Indicação:** Tratamento de pacientes adultos com fibrilação atrial não valvar na prevenção de acidente vascular cerebral (AVC), nos quais a varfarina não consegue permanecer na faixa terapêutica da relação de normatização internacional (RNI).

**Demandante:** Boehringer Ingelheim

**Introdução:** A fibrilação atrial (FA) é uma doença crônica, que causa uma desordem do sistema de condução elétrica dos átrios (câmara superiores do coração), que leva a um ritmo cardíaco rápido e irregular, com perda da contração. A FA é caracterizada por sintomas como palpitações, dispneia e tontura. Apresenta importante repercussão na qualidade de vida (QV), em especial devido a suas consequências clínicas, principalmente nos fenômenos tromboembólicos e alterações cognitivas. O manejo da doença hoje é baseado na melhoria dos sintomas, pelo controle de ritmo ou frequência cardíaca, e a prevenção de fenômenos tromboembólicos. O tratamento pode incluir medicamentos (como os anticoagulantes orais), cardioversão, ablação por cateter, monitoramento cardíaco e algumas cirurgias (procedimento de Cox-Maze e procedimentos minimamente invasivos).

**Pergunta 1:** Dabigatrana é eficaz e segura na prevenção de AVC em pacientes de FA que não permanecem na faixa terapêutica de RNI com varfarina?

**Pergunta 2:** Idarucizumabe é eficaz e seguro na reversão do efeito anticoagulante de Pradaxa® (dabigatrana)?

**Evidências científicas:** A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança da dabigatrana e do seu reversor o idarucizumabe para pacientes com FA não valvar, é baseada em ensaios clínicos. Para a dabigatrana um ensaio clínico randomizado aberto com controle ativo, a varfarina, e para o idarucizumabe um ensaio clínico aberto sem comparador. Na publicação conduzida por Biszewski et al., (2015) a dabigatrana, em ambas apresentações 110mg e 150mg, foi superior à varfarina para os desfechos AVC hemorrágico, sangramento maior taxa de mortalidade. Já para AVC e embolia pulmonar a dabigatrana foi superior na apresentação de 150mg e não inferior na apresentação de 110mg quando comparada a varfarina para a população total do estudo RE-LY. No entanto, alguns resultados de tempo na faixa terapêutica por centros participantes do estudo RE-LY(cTTR), não favoreceram ao tratamento com a dabigatrana, principalmente em cTTR >72,6%. O tratamento com dabigatrana 150mg esteve associada a um maior risco de desfechos negativos (p.e. total de mortes) em comparação a varfarina. Já para a dose de 110mg houve aumento de desfechos negativos (p.e. AVC não hemorrágico), também em centros participantes que permaneceram em faixas terapêuticas por mais tempo (cTTR >72,6%) em comparação a varfarina. Porém, a dabigatrana possui uma ligeira vantagem, estatisticamente significativa, quando o cTTR dos é baixo (<57,1%). Salienta-se, que o proxycTTR, pode ter adicionado sérias limitações ao estudo, pois a avaliação dos dados individuais da razão normalizada internacional (RNI) dos pacientes poderia mostrar uma estimativa mais realista da eficácia, inclusive com os dados de descontinuação dos tratamentos. No segundo relato Wallentin et al., (2010), do estudo RE-LY, não foi possível avaliar de forma clara a influência do farmacêutico no controle do RNI dos pacientes tratados com dabigatrana vs. varfarina, que pudesse demonstrar algum resultado subestimado. Além disso, os resultados do TTR do RE-LY foram demonstrados em média e os da coorte em mediana, o que não permitiu uma comparação direta e análise mais aprofundada do fator de confundimento da profissional farmacêutico.



O estudo RE-VERSE AD demonstrou benefício com o tratamento com o idarucizumabe. No grupo A, dos 203 restantes, 134 (67,7%) tinham confirmado a interrupção do sangramento em 24 horas, com média de 2,5 horas. Já para o grupo B foi de 1,6 hora e a hemostasia periprocedural foi avaliada como normal em 184 pacientes (93,4%), levemente anormal em dez pacientes (5,1%) e moderadamente anormal em três pacientes (1,5%), sendo que nenhum deles apresentou hemostasia gravemente anormal. No entanto, o estudo não apresenta um braço comparador com a varfarina e alguma prática atual (p.e. a transfusão sanguínea).

**Avaliação econômica:** O demandante delineou em sua proposta um estudo de custo-efetividade (RCEI) com varfarina e a dabigatrana. O estudo demonstrou RCEI de R\$ 1.547,11 mil/QALY a R\$6.388,64 mil por QALY ganho. Já para a o idarucizumabe em comparação às práticas atuais do SUS, o estudo indicou um RCEI de -R\$ 29.431 por QALY para a análise de sangramento ameaçadores da vida e para cirurgias de emergências -R\$52.505 por QALY.

**Avaliação de impacto orçamentário:** O impacto orçamentário do demandante mostrou um aporte de recurso de aproximadamente 40 milhões com a dabigatrana e para a idarucizumabe foi de aproximadamente R\$ 266 mil, ambos em 5 anos.

**Experiência internacional:** As agências NICE/Inglaterra, CADTH/Canadá, INFARMED/Portugal, SMC/Escócia e PBAC/Austrália recomendam a dabigatrana para tratamento de FA. Já para o idarucizumabe, apenas o PBAC e a IFARMED, recomendam o medicamento. Vale salientar, que o NICE e o CADTH ainda não aprovaram o uso do idarucizumabe.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** Não foram localizados medicamentos no horizonte tecnológico para tratar pacientes com fibrilação atrial. Não foram localizados outros potenciais medicamentos para a reversão do efeito da dabigatrana em fase 3 ou 4 de pesquisa clínica.

**Recomendação preliminar da Conitec:** A CONITEC em sua 73ª reunião ordinária, no dia 05 de dezembro de 2018, recomendou a não incorporação no SUS da dabigatrana, bem como do seu reversor o idarucizumabe para pacientes com FA não valvar. Considerou-se que existem muitas incertezas nos resultados apresentados, pois foram apresentadas evidências indiretas sobre a eficácia do tratamento.

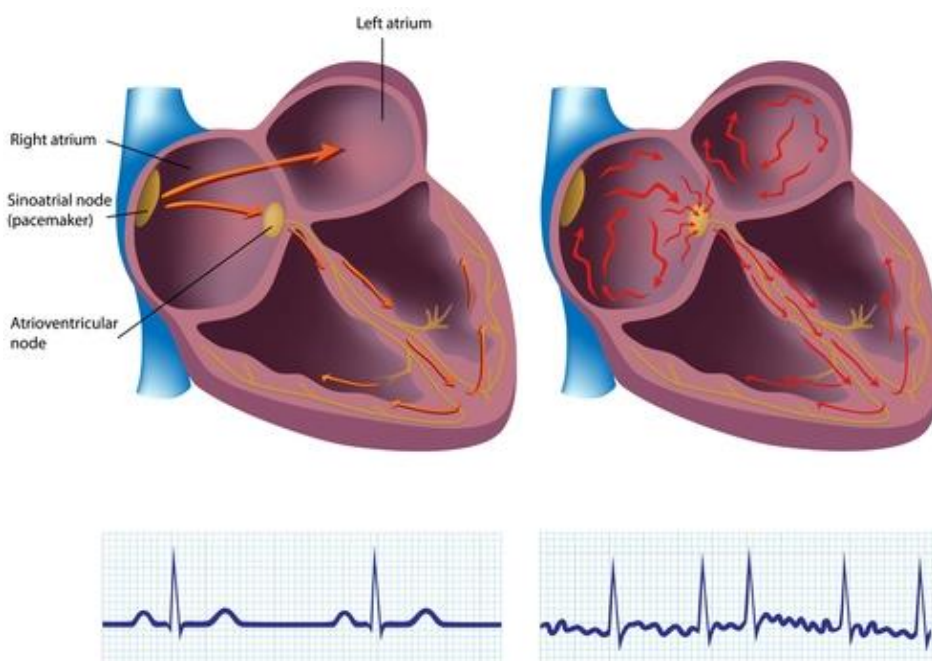


## 4. CONDIÇÃO CLÍNICA

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A fibrilação atrial (FA) é uma doença crônica, que causa uma desordem do sistema de condução elétrica dos átrios (câmara superiores do coração), que leva a um ritmo cardíaco rápido e irregular, com perda da contração (Figura 1). A FA é caracterizada por sintomas como palpitações, dispneia e tontura. Apresenta importante repercussão na qualidade de vida (QV), em especial devido a suas consequências clínicas, principalmente nos fenômenos tromboembólicos e alterações cognitivas (1,2).

**FIGURA 1: ATIVIDADE ELÉTRICA DO CORAÇÃO NORMAL E COM FIBRILAÇÃO ATRIAL.**



**FONTE:** Adaptado do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (*Centers for Disease Control and Prevention - CDC*).  
Atividade elétrica de um coração normal (esquerda) e um coração com FA (direita) (3).

As causas da FA são majoritariamente cardiovasculares, porém existem outros fatores não cardiovasculares envolvidos. Dentre os fatores cardiovasculares mais comuns, para FA, podemos destacar: a hipertensão, insuficiência cardíaca (IC) e doença cardíaca isquêmica. Já para as causas não cardiovasculares, a FA pode apresenta-se associada a sepse, infecção



torácica e apneia obstrutiva do sono. Além disso, a doença cardíaca reumática, causada por febre reumática induzida por infecção por estreptococos e que envolve danos irreversíveis às válvulas cardíacas, também pode contribuir para a FA. Acredita-se que os mecanismos fisiopatológicos, associados a FA, envolvem a fibrose e remodelação cardíaca, que alteram a maneira como os impulsos elétricos se propagam pelo coração (1).

Dentre as arritmias cardíacas, a FA sustentada, é mais frequente, responsável por 33% de todas as internações por arritmia e ocorre entre 1% e 2% na população geral. Em 2010, os números estimados de homens e mulheres com FA, em todo o mundo, foram de 20,9 milhões e 12,6 milhões, respectivamente, com maior incidência e prevalência em países desenvolvidos. Um em cada quatro adultos, com meia-idade, americanos/europeus irão desenvolver FA. Cerca de 14 a 17 milhões de pacientes com FA, são esperados na União Europeia, com 120.000 a 215.000 pacientes recém-diagnosticados por ano. Já nos Estados Unidos da América (EUA), calcula-se números entre 6 a 12 milhões de pessoas até 2050 (4,5). No Brasil, em um estudo retrospectivo observacional conduzido em Minas Gerais em 658 municípios, com pacientes com idade acima de cinco anos da atenção primária, foi encontrado uma prevalência global de FA de 1,8% (n = 4638), 2,4% em homens e 1,3% em mulheres (6). Além disso, estima-se que 1,5 milhões de pacientes, vivam com FA no Brasil e que essa população se correlacione com a pirâmide etária (7). São considerados fatores importantes para o aumento da prevalência da FA: o aumento da idade, pois a prevalência de FA aumenta de 0,4%-1,0% na população em geral para 11,0% na população acima de 70 anos; e ser do gênero masculino, principalmente, em indivíduos com idade entre 55 e 64 anos, sendo que, a incidência da doença, por 1.000 pessoas/ano, é de 3,1 em homens e 1,9 mulheres, e na faixa etária de 85 a 94 anos essa incidência aumenta para 38,0 em homens e 31,4 em mulheres (8,9).

A FA pode ser classificada em: “fibrilação atrial paroxística” aquela que é revertida espontaneamente ou com intervenção médica em até sete dias de seu início; FA com Episódios com duração superior a sete dias têm o nome de “fibrilação atrial persistente” ou ainda “fibrilação atrial persistente de longa duração” para designar os casos com duração superior a um ano; “fibrilação atrial permanente” é utilizado nos casos em que as tentativas de reversão ao ritmo sinusal não serão mais instituídas; e finalmente a “fibrilação atrial não valvar” é definida por FA na ausência de estenose mitral reumática, válvula mecânica ou biológica ou reparo valvar mitral (10) (QUADRO 1).



#### QUADROS 1: DEFINIÇÃO SIMPLIFICADA DA FIBRILAÇÃO ATRIAL.

Tipo de Fibrilação	Definição
FA Paroxística	<ul style="list-style-type: none"><li>• Termina espontaneamente ou com intervenção dentro de 7 dias do início;</li><li>• Episódios podem ocorrer com frequência variável.</li></ul>
FA Persistente	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sustentado &gt; 7 dias.</li></ul>
FA Persistente de longa duração	<ul style="list-style-type: none"><li>• &gt; 12 meses de duração</li></ul>
FA Permanente	<ul style="list-style-type: none"><li>• Usado quando o paciente e o clínico tomam uma decisão conjunta para impedir novas tentativas de restaurar e/ou manter o ritmo sinusal;</li><li>• A aceitação da FA representa uma atitude terapêutica por parte do paciente e do clínico, em vez de um atributo fisiopatológico inerente da FA;</li><li>• A aceitação da FA pode mudar conforme os sintomas, a eficácia das intervenções terapêuticas e as preferências do paciente e do clínico evoluem.</li></ul>
FA não valvar	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ausência de estenose mitral reumática, uma válvula cardíaca mecânica ou biológicas ou ainda qualquer reparo valvar mitral.</li></ul>

Fonte: Adaptado de January et al. (2014); FA: Fibrilação atrial.

Alguns fatores prognósticos podem piorar o quadro da FA. Estudos demonstram que existe uma clara associação entre a FA e o risco de Acidente Vascular Cerebral (AVC), do tipo isquêmico ou hemorrágico, e mortalidade. Vale salientar, que os AVC com origem na FA são em sua maioria mais graves, com uma área afetada mais extensa, com uma maior mortalidade e menor resultado funcional, em comparação aos AVCs em pacientes sem FA. Outras consequências importantes da FA, são ligadas a IC, alterações cognitivas e implicações socioeconômicas. Além disso, a coexistência a IC e FA, está associada à elevação de duas vezes mais o risco de morte em comparação com os indivíduos sem o distúrbio (1,2,5). Ressalta-se que a FA não valvar, é um importante fator de risco para tromboembolismo, causando aproximadamente 15% dos AVC isquêmicos nos EUA (11).



Em relação ao diagnóstico, a FA pode ser sintomática ou assintomática. Na primeira, a FA sintomática, o paciente pode ter histórico de palpitações, intolerância ao exercício, tonturas e dispneia, que frequentemente limitam a capacidade de realizar atividades diárias. Já na FA assintomática, o diagnóstico ocorre muitas vezes, após um AVC ou um ataque isquêmico transitório. A FA pode ser diagnosticada pelo histórico do paciente, exame físico, confirmação da arritmia pelo Eletrocardiograma (ECG) de superfície (doze derivações), radiografia de tórax para detecção de doença pulmonar e avaliação da vascularização dos pulmões. Outros exames complementares como: ECG transtorácico, hemograma completo e avaliação das funções tireoidianas, renais e hepáticas, também são importantes para fechar o diagnóstico (1,2,5,12).

A FA é a principal fonte dos fenômenos tromboembólicos de origem cardíaca, cerca de 45% dos casos, quando se compara com outras doenças cardíacas. As causas para a formação de trombo são multifatoriais e incluem: 1) estase sanguínea atrial; (2) lesão endotelial; (3) aumento da trombogenicidade sanguínea, própria dessa arritmia. No entanto, nem todos os pacientes com FA evoluem com tromboembolismo sistêmico, ou seja, outros fatores são importantes para que exista o tromboembolismo. Nesse sentido, estudos epidemiológicos, realizado anteriormente, demonstraram fatores mais frequentemente relacionados com a gênese do tromboembolismo como: idade (> 75 anos), história prévia de AVC, presença de IC, hipertensão e diabetes *mellitus* (DM). No intuito de caracterizar esse risco, foi criado o escore CHADS<sub>2</sub>, que calcula o risco de AVC em pacientes com FA (QUADRO 2). Mais tarde outros fatores foram adicionados, como: ser do gênero feminino, a doença vascular arterial (como doença arterial coronária, insuficiência vascular periférica ou placa na aorta) e idade entre 65 e 74 anos. Assim, foi criado o CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC (QUADRO 3). Com o acréscimo deste novo escore houve uma “real” separação entre baixo risco duvidoso e baixo risco de fato. Além disso, vários pacientes anteriormente classificados como de risco intermediário, no escore antigo passaram, a fazer parte de grupos de alto risco pelo novo escore. Destaca-se que esses dois escores, foram criados para identificar pacientes propensos ao tratamento com anticoagulantes, pois estimam o risco de AVC (2,12).



**QUADROS 2: ESCORE DE CHADS2 UTILIZADO PARA AVALIAÇÃO DE RISCO PARA FENÔMENOS TROMBOEMBÓLICOS EM PACIENTES PORTADORES DE FIBRILAÇÃO ATRIAL.**

<b>Crítérios de risco CHADS2</b>	<b>Pontuação</b>
ICC	1
Hipertensão	1
Idade $\geq$ 75 anos	1
Diabetes Mellitus	1
Histórico de AVC ou ataque isquêmico transitório	2
0 ou 1 = não necessita anticoagulação; 2 ou mais = considerar anticoagulação.	

Fonte: Adaptado da Diretriz Brasileira de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia; AVC: Acidente Vascular Cerebral; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva.

**QUADROS 3: ESCORE DE CHA2DS2-VASc UTILIZADO PARA AVALIAÇÃO DE RISCO PARA FENÔMENOS TROMBOEMBÓLICOS EM PACIENTES PORTADORES DE FIBRILAÇÃO ATRIAL.**

<b>CHA2DS2-VASc</b>	<b>Pontuação</b>
ICC/disfunção ventricular esquerda	1
Hipertensão	1
Idade $\geq$ 75 anos	2
Diabetes Mellitus	1
Histórico de AVC	2
Doença vascular	1
Idade entre 65 e 74 anos de idade	1
Sexo feminino	1
Pontuação máxima (score) = 9 pontos 0 = baixo risco, não necessita anticoagulação; 1 = risco moderado, considerar anticoagulação oral ou ácido acetilsalicílico; 2 ou mais = alto risco, considerar anticoagulação.	

Fonte: Adaptado da Diretriz Brasileira de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia; AVC: Acidente Vascular Cerebral; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva.





## 4.2 Tratamento recomendado

Atualmente, existem medicamentos e procedimentos disponíveis no SUS que tratam a FA. Além disso, existe um protocolo de encaminhamento da atenção básica para a atenção especializada, com ênfase na cardiologia do adulto, que contempla a FA (13).

Atualmente o manejo da doença é baseado na melhoria dos sintomas, pelo controle de ritmo ou frequência cardíaca, e a prevenção de fenômenos tromboembólicos. O tratamento pode incluir medicamentos (betabloqueadores, antiagregantes plaquetários e anticoagulantes), cardioversão, ablação por cateter, monitoramento cardíaco e algumas cirurgias (procedimento de Cox-Maze e procedimentos minimamente invasivos) (2,12,14).

Como foi mencionado anteriormente, a FA pode ocorrer de forma silenciosa nas fases pré-clínicas, clínicas ou as após intervenções invasivas. Na presença de fatores de risco, CHADS<sub>2</sub> ou CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, o foco na prevenção de fenômenos tromboembólicos é considerado o principal pilar do tratamento da FA, independentemente da estratégia adotada (controle de ritmo ou de frequência cardíaca). É importante ressaltar, que a FA paroxística tem exatamente o mesmo risco de AVC que as formas persistente e permanente de FA (15).

A Diretriz Brasileira de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia, determina que Escores de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc acima de 1 indicam a terapêutica anticoagulante (QUADRO 4). Outras indicações usuais para anticoagulação, baseadas no escore de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, também estão disponíveis conforme a diretriz brasileira (QUADRO 5). Salienta-se, que a falta de tratamento pode aumentar a taxa anual de AVC 15,2% com pontuação no escore CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc igual a 9 (QUADRO 6).

### QUADROS 4: INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS DE ACORDO COM O ESCORE DE CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Categoria de risco	Escore CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Terapia recomendada
Ausência de fatores de risco	0	Não tratar ou AAS 81-300 mg
1 fator de risco clinicamente não-maior	1	ACO ou AAS 81-300 mg
1 fator de risco maior ou ≥2 clinicamente relevantes não-maiores	≥ 2	ACO

Fonte: Adaptado da Diretriz Brasileira de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia; ACO: anticoagulação oral; AAS: ácido acetilsalicílico (aspirina).



## QUADROS 5: RECOMENDAÇÕES PARA O USO DE ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS E ANTICOAGULANTES NA FIBRILAÇÃO ATRIAL.

Classificação	Indicações	Nível da Evidência
<b>I</b>	A seleção da terapia antitrombótica deve ser considerada independente da forma de apresentação da FA (paroxística, persistente ou permanente).	<b>A</b>
	Recomenda-se que a seleção da terapia antitrombótica deve ser baseada no risco absoluto de eventos embólicos (CHA2DS2-VASc) e sangramentos (HAS-BLED), risco relativo e benefícios para cada paciente, especialmente nos idosos, sendo que na maioria dos pacientes deve ser considerada a terapia anticoagulante oral.	<b>A</b>
	Em pacientes com escore de CHA2DS2-VASc = 1 estão igualmente recomendados: Varfarina (RNI entre 2,0 e 3,0) AAS (81-300mg/dia)	<b>A</b> <b>C</b>
	Nos pacientes com escore CHA2DS2-VASc $\geq 2$ , indica-se a terapia anticoagulante. No caso de escolha por antagonistas da vitamina K, deve-se manter o RNI entre 2,0 e 3,0.	<b>B</b>
	Em pacientes estáveis, com FA persistente, que vão se submeter à cardioversão elétrica ou química, recomenda-se a ACO por pelo menos 3 semanas pré e 4 semanas pós-cardioversão com RNI na faixa terapêutica (2,0-3,0). Após 4 semanas da cardioversão, a manutenção da ACO deve ser feita de acordo com o escore de risco de CHA2DS2VASc.	<b>B</b>
	Em pacientes com FA portadores de próteses valvares mecânicas recomenda-se manter a varfarina, com RNI de pelo menos 2,5 (prótese mitral e/ou prótese aórtica).	<b>B</b>
	O uso de ACO está indicado nos pacientes com flutter atrial nas mesmas considerações da FA.	<b>C</b>
<b>Ila</b>	A combinação de AAS 81-100mg/dia e clopidogrel 75mg/dia pode ser considerada para prevenção de AVC em pacientes que se recusam à terapia anticoagulante ou quando a mesma é contraindicada.	<b>B</b>

Fonte: Adaptado da Diretriz Brasileira de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia; Recomendação II: Consenso de que o procedimento/tratamento é útil e eficaz; Recomendação Ila: A opinião favorece a indicação do procedimento/tratamento; Evidência A: Dados obtidos a partir de estudos randomizados, de boa qualidade, que seguem as orientações do CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) ou meta-análises de grandes estudos randomizados que seguem as orientações do CONSORT; Evidência B: Dados obtidos de um único ensaio clínico randomizado de boa qualidade que segue a orientação do CONSORT ou vários estudos não randomizados; Evidência C: Dados obtidos de estudos que incluíram séries de casos e/ou dados de consenso e/ou opinião de especialistas; ACO: anticoagulação oral; AAS: ácido acetil salicílico (aspirina); FA: fibrilação atrial; AVC: acidente vascular cerebral; RNI: relação de normalização internacional; HASBLED: *Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (>65 anos), Drugs/alcohol concomitantly*).



**QUADROS 6: ESCORE DE CHA2DS2VASC E TAXA ANUAL DE RISCO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL DE ACORDO COM A PONTUAÇÃO.**

Pontuação no escore de CHA2DS2VASC	Taxa anual de AVC* (%)
0	0
1	1,3%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,0%
5	6,7%
6	9,8%
7	9,6%
8	6,7%
9	15,2%

Fonte: Adaptado da Diretriz Brasileira de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia; AVC: acidente vascular cerebral; AAS: ácido acetilsalicílico (aspirina).

Existem sólidas evidências sobre o benefício com a anticoagulação oral (ACO), em pacientes com FA. Por outro lado, a terapia com anticoagulação oral provoca complicações hemorrágicas, como a intracraniana, que tem uma relação direta com os níveis de relação de normatização internacional (RNI). As hemorragias intracranianas, estão intimamente relacionadas com faixas de RNI maiores que 3,5 a 4,0. A faixa de RNI é o um método de calibração do tempo de protrombina com o objetivo de reduzir a variação no resultado de tempo de protrombina (TP), advindos dos diferentes laboratórios. Os níveis ideais de RNI, para o tratamento com anticoagulantes, são valores entre o intervalo de 2,0 e 3,0, sendo que valores abaixo de 2,0 estão associados aos fenômenos tromboembólicos e valores acima de 3,0 são associados a um aumento do risco de hemorragias de uma forma geral. Além de RNI, temos a medida de tempo na faixa terapêutica (*Time in The Treatment Range - TTR*), que estima a porcentagem de tempo em que o RNI esteve na faixa desejada, 2,0 - 3,0, é amplamente utilizada para o monitoramento dos pacientes, principalmente tratados com



Varfarina (medicamento de referência para o tratamento FA). Salienta-se, que um TTR de 70% é equivalente a uma faixa de RNI 2,0 e 3,0. Existe outros tipos de escore, como o escore de risco hemorrágico (2,12,15).

De uma maneira geral, existe uma gama de fármacos listados nas diretrizes brasileira de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia e de FA (QUADRO 7) (2,15). No entanto, como mencionado anteriormente, a Varfarina é o principal medicamento para o tratamento da FA disponibilizados pelo SUS (16).

**QUADROS 7: MEDICAMENTOS LISTADOS PELAS PRINCIPAIS DIRETRIZES BRASILEIRA PARA O TRATAMENTO DE FIBRILAÇÃO ATRIAL.**

Medicamentos	Classe
AAS* e clopidogrel*	Antiagregante plaquetário
Varfarina*	Anticoagulantes orais
Dabigatrana	Novos Anticoagulantes orais
Rivaroxabana	Novos Anticoagulantes orais
Apixabana	Novos Anticoagulantes orais
Edoxabana	Novos Anticoagulantes orais
Heparina não fracionada*	Anticoagulante injetável
Heparinas de baixo peso molecular (dalteparina, enoxaparina* e nadroparina)	Anticoagulante injetável

Fonte: CONITEC (17) e RENAME (16)

\*medicamentos incorporados ao rol de medicamentos do SUS.



## 5. A TECNOLOGIA

### 5.1 Descrição

O etexilato de dabigatrana é uma pequena molécula, do tipo pró-droga, sem atividade farmacológica. Após administração oral, o etexilato de dabigatrana é rapidamente absorvido e convertido em dabigatrana no plasma e no fígado por meio de hidrólise catalisada por esterases. A dabigatrana é um inibidor direto da trombina, potente, competitivo, reversível e é o principal princípio ativo no plasma. Visto que a trombina (serina protease) possibilita a conversão de fibrinogênio em fibrina durante a cascata de coagulação, a sua inibição previne o desenvolvimento do trombo. A dabigatrana também inibe a trombina livre, trombina ligada à fibrina e a agregação de plaquetas induzida por trombina (18).

### 5.2 Ficha técnica

**Tipo:** MEDICAMENTO

**Princípio Ativo:** Dabigatrana

**Nome comercial:** Pradaxa®

**Apresentação:** Dabigatrana 75 mg em embalagens com 10 e 30 cápsulas e Dabigatrana 110 mg ou 150 mg em embalagens com 10, 30 e 60 cápsulas.

**Detentor do registro:** Boehringer Ingelheim Internacional GmbH

**Fabricante:** Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

**Indicação aprovada na ANVISA:** Dabigatrana é indicado para a prevenção de eventos tromboembólicos venosos (TEV) em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte; prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular em pacientes com FA; tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e/ou embolia pulmonar (EP) agudas e prevenção de óbito relacionado em pacientes que foram tratados com anticoagulante parenteral por cinco a dez dias; e prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e/ou EP recorrentes e óbito relacionado em pacientes que foram tratados previamente.

**Indicação proposta pelo demandante:** Tratamento preventivo do AVC em pacientes com FA não valvar, que não conseguem permanecer na faixa terapêutica de relação internacional de normatização com varfarina.



**Posologia e Forma de Administração:** O tratamento pode ser ingerido com ou sem alimentos, com um copo de água, sendo a dose diária recomendada de 300 mg por via oral (1 cápsula de 150 mg duas vezes ao dia). Pacientes com idade igual ou superior a 80 anos devem ser tratados com dose diária de 220 mg (1 cápsula de 110 mg duas vezes ao dia).

**Patente:** PI0907598-4A2. Vigência: 24/03/2029

**Contraindicações:** Este medicamento é contraindicado em casos de: hipersensibilidade conhecida à dabigatrana ou ao etexilato de dabigatrana ou a algum dos excipientes do produto; insuficiência renal grave (clearance da creatinina [CLCr] <30 mL/min), pois não há dados que apoiem o uso nestes pacientes; manifestações hemorrágicas, pacientes com diáteses hemorrágicas, ou pacientes com comprometimento espontâneo ou farmacológico da hemostasia; lesão de órgãos em risco de sangramento clinicamente significativo, inclusive AVC hemorrágico nos últimos 6 meses; tratamento concomitante com cetoconazol sistêmico; e pacientes com próteses de valvas cardíacas.

**Precauções:** O tratamento com dabigatrana, assim como com todos os anticoagulantes, deve ser utilizado com cautela em condições que aumentam o risco de sangramento. O sangramento pode ocorrer em qualquer local durante o tratamento com o medicamento. Uma queda inexplicável da hemoglobina e/ou do hematócrito ou da pressão arterial deve levar à pesquisa de um local de sangramento.

Pacientes com declínio da função renal, inclusive relacionado à idade, estão mais expostos à dabigatrana; o medicamento é contraindicado em insuficiência renal grave e pacientes que desenvolverem insuficiência renal aguda devem descontinuar o tratamento. Fatores como função renal diminuída (CLCr 30-50 mL/min), idade  $\geq 75$  anos, ou coadministração com potente inibidor de glicoproteína-P (P-gp) estão associados com aumento dos níveis plasmáticos de dabigatrana. A presença de um ou mais destes fatores pode aumentar o risco de sangramento. A função renal deve ser avaliada pelo cálculo do CLCr antes do início do tratamento com dabigatrana para excluir pacientes com comprometimento renal grave (CLCr <30 mL/min).

Enquanto o paciente estiver em tratamento, a função renal deve ser avaliada nos quadros clínicos que possam diminuir ou deteriorar a função renal (como hipovolemia, desidratação, certos tratamentos concomitantes, entre outros). Os pacientes usando



dabigatrana especificamente para prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular e com comprometimento renal moderado (CLcr 30-50 mL/min) devem ter a função renal avaliada pelo menos uma vez ano ou mais, conforme a necessidade clínica.

O uso concomitante da dabigatrana com antiplaquetários (inclusive AAS e clopidogrel) e AINEs para prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular, aumentam o risco de sangramento. Recomendam-se medidas apropriadas em caso de suspeita de sangramento, como teste de sangue oculto nas fezes ou monitorização dos níveis de hemoglobina.

Em fases pré-operatórias o tratamento, com a dabigatrana, deve ser interrompido temporariamente devido ao maior risco de sangramento durante os procedimentos invasivos ou cirúrgicos. Maiores detalhes para as regras de interrupção são descritos abaixo.

#### **QUADROS 8: REGRAS DE INTERRUPÇÃO ANTES DE PROCEDIMENTOS INVASIVOS OU CIRÚRGICOS.**

Função renal (CLcr- mL/min)	T1/2 estimado (h)	Interromper PRADAXA antes de cirurgia eletiva	
		Alto risco de sangramento ou cirurgia de grande porte	Risco padrão
≥ 80	~ 13	2 dias antes	24h antes
≥ 50 e < 80	~ 15	2-3 dias antes	1-2 dias antes
≥ 30 e < 50	~ 18	4 dias antes	2-3 dias antes (> 48 h)

#### **Eventos adversos:**

**Reação comum (≥ 1% e < 10%):** anemia, dor abdominal, diarreia, dispepsia, náusea, epistaxis, sangramento gastrointestinal, sangramento cutâneo, sangramento urogenital, e hematúria.

**Reação incomum (≥ 0,1% e < 1%):** trombocitopenia, hipersensibilidade, prurido, rash, disfagia, úlcera gastrointestinal, gastroesofágico, vômito, função hepática anormal, hemoptise, sangramento intracraniano e hematoma.



**Reação rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1.000$ ):** urticária, angioedema, sangramento no local da injeção/cateter/incisão, sangramento traumático e hemartrose.

### 5.3 Descrição

Idarucizumabe é um agente reversor específico da dabigatrana. Ele é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado (Fab) que se liga à dabigatrana com afinidade muito alta, aproximadamente 300 vezes mais potente do que a afinidade de ligação da dabigatrana com a trombina. O complexo idarucizumabe-dabigatrana é caracterizado por associação rápida e dissociação extremamente lenta, o que resulta em um complexo muito estável. A ligação de idarucizumabe à dabigatrana e seus metabólitos é potente e específica, e neutraliza seus efeitos anticoagulantes (18).

### 5.4 Ficha técnica

**Tipo:** MEDICAMENTO

**Princípio Ativo:** Idarucizumabe

**Nome comercial:** Praxbind®

**Apresentação:** Solução injetável de 50 mg/mL, embalagem com 2 frascos-ampola de 50 mL.

**Detentor do registro:** Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica

**Fabricante:** Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

**Indicação aprovada na ANVISA:** Idarucizumabe é indicado com agente reversor específico da dabigatrana, indicado para pacientes nos casos em que se faz necessária uma reversão rápida dos efeitos anticoagulantes da dabigatrana, como em cirurgias ou procedimentos de emergência e em casos de sangramento não controlado ou com ameaça à vida.

**Indicação proposta pelo demandante:** Tratamento de pacientes, em uso da dabigatrana, que precisam de uma reversão rápida dos efeitos anticoagulantes.

**Posologia e Forma de Administração:** O esquema posológico recomendado do idarucizumabe é de 5 g, administrado pela via intravenosa, com duas infusões consecutivas durante 5 a 10 minutos cada ou como uma injeção em bolus.





**Patente:** Não possui patente registrada.

**Contraindicações:** não há contraindicações para o idarucizumabe.

**Precauções:** idarucizumabe não reverte os efeitos de outros anticoagulantes, pois a substância idarucizumabe se liga especificamente à dabigatrana e reverte seu efeito anticoagulante. O tratamento com idarucizumabe pode ser utilizado junto com as medidas de suporte padrão clinicamente apropriadas.

Quanto a hipersensibilidade, os riscos e os benefícios em potencial do tratamento de emergência com o idarucizumabe em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou a qualquer um dos excipientes (p.e. reação anafilactoide) precisam ser avaliados com cautela. Se uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave ocorrer, a administração do idarucizumabe deve ser descontinuada imediatamente e a terapia apropriada deve ser iniciada. Além disso, o idarucizumabe contém 4,0 g de sorbitol e em pacientes com intolerância hereditária à frutose, a administração parenteral de sorbitol foi associada a relatos de hipoglicemia, hipofosfatemia, acidose metabólica, aumento no ácido úrico, insuficiência hepática aguda com colapso da função excretora e sintética e óbito.

Pacientes que possuem doenças subjacentes que predispõem a eventos tromboembólicos podem ter risco de trombos devido à reversão dos efeitos da dabigatrana.

**Eventos adversos:**

**Reação comum ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ):** cefaleia, náusea, hipotensão, cefaleia e pirexia.

## 5.5 Preço proposto para incorporação

### QUADROS 9: APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo PMVG 17% **	Preço praticado em compras públicas***
Dabigatrana 110mg - 60 cap	R\$120,33	R\$165,35	R\$193,20
Dabigatrana 150mg - 60 cap	R\$120,33	R\$165,35	R\$193,20
Seringa 50mg/ml	R\$9,89	R\$7789,01	-

Cap: cápsulas; \*Preço apresentado pelo demandante; \*\*Lista de preços de medicamentos - Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo.

Fonte: Secretaria Executiva CMED, [Lista atualizada em 15/10/2018] (19).

\*\*\*Média de preço de compras realizadas pelo Ministério da Saúde entre 26/04/2017 a 26/10/2018. Fonte: Banco de Preços em Saúde - BPS (20).



## 6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário dos medicamentos dabigatrana (Pradaxa®) para prevenção do acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar que não conseguem permanecer na faixa terapêutica de RNI com varfarina, e o idarucizumabe (Praxbind®) para reversão do efeito anticoagulante da dabigatrana visando avaliar a incorporação dos dois medicamentos no SUS.

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu as seguintes perguntas de pesquisa, para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1 e Tabela 2.

**TABELA 1: PERGUNTA ESTRUTURADA ELABORADA PELO DEMANDANTE.**

<b>População</b>	Pacientes com fibrilação atrial não valvar (FANV)
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Etexilato de Dabigatrana (Pradaxa®)
<b>Comparação</b>	Varfarina
<b>Desfechos (<i>Outcomes</i>)</b>	Eficácia e segurança
<b>Tipo de estudo</b>	Meta-análise, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte.

**Pergunta:** Dabigatrana é eficaz e segura na prevenção de AVC em pacientes de FA que não permanecem na faixa terapêutica de RNI com varfarina?

A pergunta PICO acima elaborada pelo demandante, teve por objetivo avaliar se a dabigatrana tem eficácia e segurança comprovada em comparação a varfarina já disponível no SUS.

Com base na pergunta PICO e no objetivo proposto, a busca na literatura, conduzida até 02 fevereiro de 2018, foi realizada nas bases, The Cochrane Library, Pubmed (Medline), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *centre*



for Reviews and Dissemination (CRD) (Anexo I). De acordo com os critérios definidos na pergunta PICO, o demandante relata que selecionou dois ensaios clínicos randomizados (ECR) (Fluxograma de seleção - Anexo II).

**TABELA 2: PERGUNTA ESTRUTURADA ELABORADA PELO DEMANDANTE.**

<b>População</b>	Pacientes com fibrilação atrial tratados com Pradaxa® (dabigatrana)
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Idarucizumabe (Praxbind®)
<b>Comparação</b>	Sem restrição de comparadores.
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Não aplicável
<b>Tipo de estudo</b>	Meta-análise, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte.

**Pergunta:** Idarucizumabe (Praxbind®) é eficaz e seguro na reversão do efeito anticoagulante de Pradaxa® (dabigatrana)?

A pergunta PICO acima elaborada pelo demandante, teve por objetivo avaliar se o idarucizumabe tem eficácia e segurança comprovada na reversão do efeito anticoagulante da dabigatrana.

Com base na pergunta PICO e no objetivo proposto, a busca na literatura, conduzida até 22 março de 2018, foi realizada nas bases, The Cochrane Library, Pubmed (Medline), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo I). De acordo com os critérios definidos na pergunta PICO, o demandante relata a seleção de um estudo clínico randomizado (Fluxograma de seleção - Anexo II).

## 6.2 Avaliação crítica da demanda

A Secretaria-Executiva (SE) da CONITEC realizou a avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante e considerou adequada às duas perguntas PICO. Entretanto, julga-se importante incluir na estratégia de busca, estudos observacionais que avaliem o



medicamento. Além disso, o demandante não especificou de forma clara o que seria considerado eficácia e segurança. Outra limitação da estratégia de busca foi a não inclusão da base embase. Os três estudos incluídos pelo demandante não foram avaliados sistematicamente quanto ao risco de viés.

Com o objetivo de validar a busca realizada pelo demandante e localizar evidências adicionais sobre o tema, a mesma estratégia de busca foi realizada em 13/10/2018 e não foi encontrado nenhum estudo adicional que contemplassem os critérios de elegibilidade. Adicionalmente, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou uma nova busca na base de dados embase com o objetivo de encontrar revisões sistemáticas que comparecem os medicamentos dabigatrana ou idarucizumabe.

Todos os estudos apresentados pelo demandante foram considerados (duas publicações para a dabigatrana e uma publicação para idarucizumabe). Na busca realizada pela SE da CONITEC, não foi incluído nenhum novo estudo (Quadro 9).

**QUADROS 10: ESTUDOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE E CONSIDERADOS PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC.**

<b>ESTUDOS</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>INCLUSÃO NO RELATÓRIO</b>
<b>Wallentin et al., (2010) (21)</b>	<b>Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial.</b>	<b>Sim. ECR fase III</b>
<b>Biszewski et al., (2015) (22)</b>	<b>Comparison of warfarin time in the therapeutic range at a pharmacist-run anticoagulation clinic and the RE-LY trial.</b>	<b>Sim. ECR fase III</b>
<b>Pollack et al., (2017) (23)</b>	<b>Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis.</b>	<b>Sim. Ensaio Clínico, Fase III.</b>



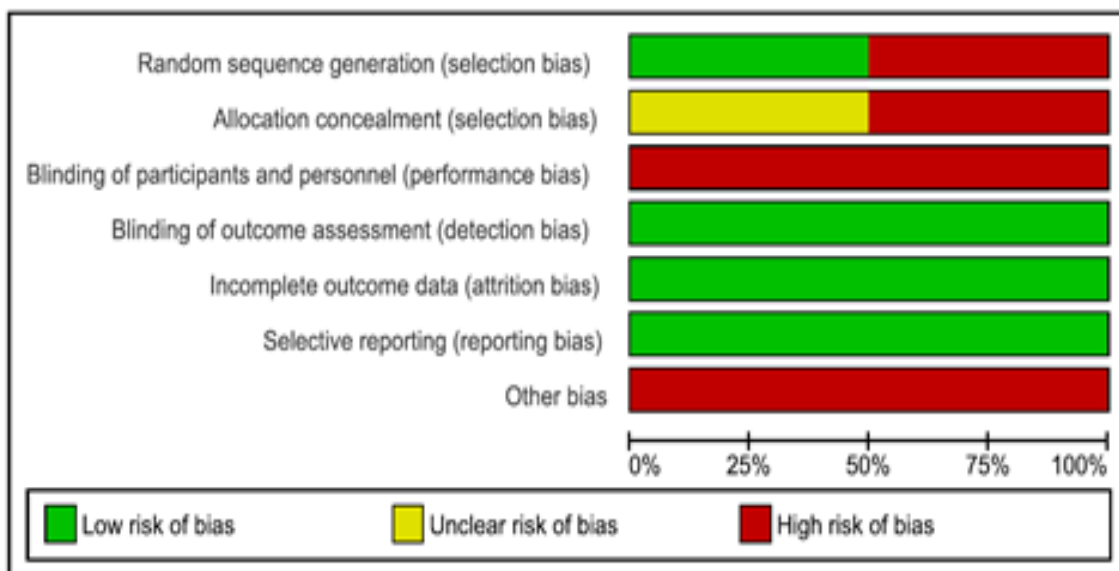
## 6.3 Evidência Clínica

### 6.3.1 Avaliação da qualidade dos estudos

Foram avaliados neste relatório três publicações, sendo duas publicações referente ao estudo RE-LY (21,22) e uma publicação do estudo RE-VERSE AD (23).

A qualidade metodológica dos estudos RE-LY e RE-VERSE AD foi realizada utilizando-se a ferramenta de risco de viés da Cochrane. Foram avaliados o viés de seleção (randomização e ocultação da alocação); viés de performance (cegamento dos participantes); viés de detecção (cegamento dos avaliadores); viés de atrito (análise por intenção de tratar e perdas de seguimento); viés de relato (relato de desfecho seletivo); e outras fontes de vieses) (24). O estudo RE-LY foi considerado como de alta qualidade metodológica e o RE-VERSE AD foi considerado de baixa qualidade metodológica. O primeiro estudo, RE-LY, teve o viés de alocação julgado como incerto; já para o domínio outras fontes de viés foram consideradas como alto risco de viés (estudo conduzido, escrito e financiado pela empresa do produto); os outros domínios foram julgados como baixo risco de viés. O estudo RE-VERSE AD foi considerado como de baixa qualidade metodológica, pois os domínios de viés de seleção, alocação, performance e outras fontes de vieses foram julgados como de alto risco. Já os domínios de detecção, atrito e de relato foram julgados como de alta qualidade.

FIGURA 2: RISCO DE VIÉS DA COCHRANE.





RE-VERSE AD 2015	RE-LY 2009	
+	+	Random sequence generation (selection bias)
-	?	Allocation concealment (selection bias)
-	-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	Selective reporting (reporting bias)
-	-	Other bias

### 6.3.2 Características dos estudos

**RE-LY (2009)** foi um ECR, aberto, multicêntrico, de fase III, no qual foram analisados 18.113 pacientes, em 951 centros em 44 países, entre 22 de dezembro de 2005 e 15 de dezembro de 2007. Foram comparadas duas doses de dabigatrana (110 mg e 150mg) vs. varfarina (1 mg, 3 mg e 5 mg) para prevenção de AVC em pacientes com FA não valvar. O objetivo primário foi demonstrar a não inferioridade terapêutica da dabigatrana, pelo menos uma dose, em relação à varfarina. Além disso, foram avaliados como desfechos primários: AVC e embolia sistêmica, e hemorragia maior para segurança. Os desfechos secundários foram AVC, embolia sistêmica e morte. Outros desfechos foram infarto do miocárdio, embolia pulmonar, ataque isquêmico transitório e hospitalização (25).

Como critérios de inclusão foram adotados os seguintes critérios:

1) FA documentada por ECG no dia da triagem ou no momento da randomização, episódio sintomático de FA paroxística ou persistente documentado por ECG dentro de seis meses antes da randomização, FA paroxística ou persistente sintomática ou assintomática em duas ocasiões separadas, com pelo menos um dia de intervalo, com ao menos uma ocasião dentro dos seis meses que antecederam randomização;

2) Além do FA documentada, os pacientes deveriam ter um histórico de AVC prévio ou embolia sistêmica; fração de ejeção <40% documentada por ECG, radionuclídeo ou angiografia



de contraste nos últimos seis meses; insuficiência cardíaca sintomática pelo critério *New York Heart Association* com escore 2 ou superior nos últimos seis meses; idade  $\geq 75$  anos; pacientes com  $\geq 65$  anos com DM em tratamento e/ou doença arterial coronariana documentada (infarto do miocárdio prévio, teste de esforço positivo, estudo de perfusão nuclear positiva, cirurgia de revascularização miocárdica prévia ou intervenção coronariana percutânea, angiografia com estenose  $\geq 75\%$  em uma artéria coronariana importante), Hipertensão que requer tratamento médico.

- 3)  $>18$  anos na entrada do ensaio clínico;
- 4) Consentimento informado, por escrito.

Os seguintes critérios de exclusão foram adotados:

- 1) História de distúrbios da válvula cardíaca (isto é, válvula protética ou doença valvar hemodinamicamente relevante);
- 2) AVC grave e incapacitante nos seis meses anteriores à entrada no ensaio clínico, ou qualquer AVC nos quatorze dias anteriores à entrada no ensaio clínico;
- 3) Condições associadas a um risco aumentado de hemorragia como: a) grande cirurgia no mês anterior; b) cirurgia ou intervenção planejada nos próximos 3 meses; c) história de hemorragia intracraniana intra-ocular, espinal, retroperitoneal ou traumática; d) hemorragia gastrointestinal no ano anterior; e) úlcera gastroduodenal sintomática ou endoscopicamente documentada nos últimos 30 dias; f) distúrbio hemorrágico ou diátese hemorrágica; g) necessidade de tratamento anticoagulante de outras doenças que não a FA; h) agentes fibrinolíticos dentro de 48 horas, após a entrada no estudo ou hipertensão não controlada (pressão arterial sistólica  $> 180$  mmHg e / ou pressão arterial diastólica  $> 100$  mmHg); j) cancer maligno ou radioterapia ( $\leq 6$  m) com uma expectativa de sobrevida menor que três anos;
- 4) Contra-indicação ao tratamento com varfarina;
- 5) Causas reversíveis de FA (por exemplo, cirurgia cardíaca, embolia pulmonar, hipertireoidismo não tratado);
- 6) Plano para realizar uma ablação da veia pulmonar ou cirurgia;



- 7) Insuficiência renal grave (depuração de creatinina estimada  $\leq 30$  mL/min)
- 8) endocardite infecciosa ativa;
- 9) Doença hepática ativa, incluindo, mas não se limitando a um TGO persistente, TGP ou fosfatase alcalina; Hepatite C ativa conhecida; Hepatite B ativa; Hepatite A ativa;
- 10) Mulheres grávidas ou com potencial para engravidar que se recusam a usar uma forma de contracepção clinicamente aceitável durante todo o estudo;
- 11) Anemia (nível de hemoglobina  $<100$ g/L) ou trombocitopenia (contagem de plaquetas  $<100 \times 10^9$ /L);
- 12) Pacientes que desenvolveram elevações das transaminases após exposição ao anticoagulante ximelagatran;
- 13) Pacientes que receberam um medicamento experimental nos últimos 30 dias;
- 14) Pacientes considerados não confiáveis pelo pesquisador ou que têm uma expectativa de vida menor que a duração esperada do estudo devido à doença concomitante, ou possuem qualquer condição que, na opinião do investigador, não permitiria a participação segura no estudo (p. e. vício, abuso de álcool).

**Wallentin et al., (2010)** (21) fizeram uma análise do estudo RE-LY. Esta análise avaliou a eficácia e segurança de dabigatrana comparada à varfarina em diferentes níveis de TTR (tempo de faixa terapêutica). Cerca de 18.113 pacientes foram aleatoriamente alocados (na proporção 1:1:1) para 110 mg de dabigatrana, 150 mg de dabigatrana ou varfarina por meio de um sistema telefônico automatizado. A dabigatrana foi fornecida em cápsulas contendo 110 mg ou 150 mg. A varfarina foi fornecida em comprimidos de 1 mg, 3 mg ou 5 mg e ajustada por cada centro participante do ensaio clínico, para atingir um TTR de 2-0-3,0 com base nas medidas do TTR obtidas pelo menos uma vez por mês. Investigadores e pacientes foram cegados para dabigatrana, mas não para a dose de varfarina. Os pacientes foram acompanhados quatorze dias após a randomização, no primeiro mês até o terceiro mês, e em seguida a cada três meses no primeiro ano, e depois a cada quatro meses até o final do estudo. Os desfechos primários e secundários foram descritos anteriormente, bem como os critérios de inclusão e exclusão do estudo RE-LY.





Os três grupos de tratamento foram bem equilibrados em relação às características basais. A média de idade dos pacientes foi de 71 anos e 63,6% eram homens. Metade dos pacientes recebeu terapia a longo prazo com varfarina. A pontuação média do CHADS2 foi de 2,1. A duração mediana do período de acompanhamento foi de 2,0 anos, e o seguimento completo foi alcançado em 99,9% dos pacientes, com vinte pacientes perdidos durante o seguimento. As taxas de descontinuação para 110 mg de dabigatrana, 150 mg de dabigatrana e varfarina foram 14,5%, 15,5% e 10,2%, respectivamente, em 1 ano e 20,7%, 21,2% e 16,6% em 2 anos. A aspirina foi usada continuamente durante o período de tratamento em 21,1%, 19,6% e 20,8% dos pacientes recebendo 110 mg de dabigatrana, 150 mg de dabigatrana e varfarina, respectivamente. No grupo varfarina, a porcentagem média do período de estudo durante o qual o RNI estava dentro da faixa terapêutica foi de 64%.

**Biszewski et al., (2015)** (22) fizeram uma análise do estudo RE-LY. Esta análise avaliou se existia diferença entre as clínicas dirigidas por farmacêuticos no manejo com os pacientes, pois foi demonstrado que diferenças no manejo clínico de varfarina poderiam afetar o grau de benefício do tratamento da dabigatrana, principalmente quanto ao valor de TTR. Nesse sentido, foi realizada uma padronização do TTR (método Rosendaal), para melhorar a comparação entre as clínicas que tinham farmacêutico gerenciando o tratamento com varfarina dos pacientes com FA. Para tanto, foi escolhida uma população similar ao estudo RE-LY, com critérios de inclusão semelhantes. O objetivo deste estudo foi avaliar se os benefícios do tratamento com dabigatrana, como avaliado no estudo RE-LY, eram aplicáveis a pacientes com FA não valvar gerenciados por um farmacêutico.

Os dados foram extraídos através de uma revisão retrospectiva dos registros de pacientes cuja terapia com varfarina foi administrada por um farmacêutico, em dois hospitais de uma grande rede de quatro hospitais nos subúrbios do norte de Chicago, com os farmacêuticos ofertando o serviço no atendimento ambulatorial. O protocolo com os farmacêuticos existentes foi seguido para ajuste da dose de varfarina, com base nos resultados do RNI. O protocolo dos dois farmacêuticos dos dois hospitais teve 1.198 visitas de pacientes em junho de 2009 (o início da coleta de dados), com um aumento para 1671 visitas mensais até julho de 2012 (o final da coleta de dados).



Todos os pacientes com pelo menos 18 anos de idade, que tiveram um encaminhamento ao protocolo com farmacêutico documentado no prontuário eletrônico, foram atendidos durante o período de junho de 2009 a julho de 2012, tiveram um diagnóstico de FA, com uma meta de RNI entre 2–3, foram selecionados para inclusão. Os pacientes foram incluídos se atendessem a um dos seguintes critérios: em 1º de junho de 2009, ou no momento da primeira visita do protocolo com farmacêutico; e critérios de inclusão semelhantes ao do estudo RE-LY. O total de 523 pacientes do protocolo foram triados, destes 314 foram elegíveis para o estudo, nos quais foram feitas 9.772 medidas de RNI durante o estudo.

Os 314 pacientes do grupo dabigatrana, tinham idade média de 76,37 e o 8.022 pacientes tratados com varfarina 71,60 (estudo RE-LY). Quanto ao sexo, a maioria era de homens para ambos os grupos, 167 (53%) do grupo tratado dabigatrana 3840 (63,2%) no grupo da varfarina. De uma maneira geral, houve diferenças clínicas e demográficas entre os grupos (TABELA 3).

**TABELA 3: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA.**

Variável	Avaliados pelo PAC (n=314)	Estudo RE-LY (n=6022)	p
Idade, anos - Média $\pm$ DP	76,37 $\pm$ 9,24	71,6	<0,001
Mediana (amplitude)	78 (43–94)	...	NA
Sexo masculino, n (%)	167 (53,0)	3840 (63,2)	ND
Mediana do score CHADS $\pm$ DP	1,85 $\pm$ 0,84	2,10 $\pm$ 1,10	<0,001
Insuficiência cardíaca, n (%)	44 (14,01)	1922 (31,90)	<0,001
Idade > 75 anos, n (%)	207 (65,92)	...	NA
Hipertensão, n (%)	228 (72,84)	4750 (78,90)	0,043
Diabetes, n (%)	60 (19,17)	1410 (23,40)	0,0771
AVC ou ataque isquêmico transiente prévio, n (%)	43 (13,83)	1195 (19,80)	0,0041

**Fonte:** tabela extraída do dossiê do demandante, Boehringer Ingelheim (26).

**RE-VERSE AD (2015)** foi um ensaio clínico de fase III, aberto, multicêntrico, de um único braço, visou investigar idarucizumabe em pacientes tratados com dabigatrana que se



apresentaram com risco de vida incontrolável ou sangramento, e naqueles que tiveram um requerimento de cirurgia ou intervenção urgente. Nesse estudo, foram incluídos 503 pacientes com idade média de 78 anos, sendo 301 no grupo A e 202 no grupo B, em 173 locais de 39 países, entre junho de 2014 a julho de 2016. Os pacientes classificados no grupo A foram aqueles com sangramento ameaçador à vida ou com um quadro em que o médico julgou a necessidade de uma rápida reversão do anticoagulante. Os pacientes do grupo B foram aqueles que estavam prestes a ser submetidos à cirurgia ou outros procedimentos invasivos que não podiam atrasar por pelo menos oito horas e para os quais era necessária hemostasia normal. Todos os pacientes receberam 5 g de idarucizumabe por via intravenosa, que foi administrado em duas infusões em bolus de 50 ml, cada uma contendo 2,5 g de idarucizumabe, por não mais que quinze minutos de intervalo. Do total de pacientes, 95% sofriam de FA não-valvar e estavam utilizando a dabigatrana para a prevenção de AVC.

O desfecho primário de eficácia do estudo foi a porcentagem reversível máxima do efeito anticoagulante da dabigatrana determinada em qualquer ponto a partir do final da primeira infusão de idarucizumabe até quatro horas após o término da segunda infusão. A porcentagem de reversão baseou-se no tempo de trombina diluída ou o tempo de coagulação com ecarina. Os desfechos secundários incluíram efeitos clínicos resultantes. Tais efeitos no grupo A foram a extensão do sangramento e a estabilidade hemodinâmica, sendo que a gravidade do sangramento foi classificada com o uso dos critérios da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia. No grupo B, a hemostasia periprocedural foi classificada como normal ou como levemente, moderadamente ou gravemente anormal (27).

Foram estabelecidos como critérios de inclusão:

- 1) 18 anos ou pacientes mais velhos (adulto, adulto mais velho) e a assinatura do consentimento informado, para ambos os grupos;
- 2) Grupo A (pacientes sangrando): sangramento evidente julgado pelo médico para exigir um agente de reversão; atualmente tomando etexilato de dabigatrana; e consentimento informado escrito
- 3) Grupo B (pacientes que estão tomando dabigatrana, que podem não estar sangrando, mas necessitam de uma cirurgia ou procedimento de emergência para uma



condição que não seja hemorragia): condição que requer cirurgia de emergência ou procedimento invasivo, onde hemostasia adequada é necessária.

Já para os critérios de exclusão foram estabelecidos:

1) Grupo A (Pacientes Sangrando): pacientes com pequenas hemorragias (epistaxe, hematúria) que podem ser tratadas com cuidados de suporte padrão, pacientes sem sinais clínicos de sangramento, contraindicações para o estudo da medicação, incluindo hipersensibilidade conhecida à droga ou aos seus excipientes;

2) Grupo B (pacientes que necessitam de cirurgia ou procedimento de emergência): uma cirurgia ou procedimento que é eletivo, ou no qual o risco de sangramento descontrolado ou incontrolável é baixo; contraindicações para o estudo da medicação, incluindo hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou seus excipientes (indivíduos com intolerância hereditária à frutose podem reagir ao sorbitol).

De uma maneira geral, os dois grupos de tratamento foram bem equilibrados em relação às características basais. A mediana de idade dos pacientes foi de 78 anos e 54,5% eram homens.

### **6.3.3 Eficácia**

Os desfechos primários, considerados no presente relatório, foram: AVC e embolia sistêmica, hemorragia maior para segurança. Os desfechos secundários foram AVC, embolia sistêmica e morte. Outros desfechos foram infarto do miocárdio, embolia pulmonar, ataque isquêmico transitório e hospitalização. Além destes, foram considerados outros desfechos reportados nos estudos incluídos como tempo de faixa terapêutica por centro participante, relação de normatização internacional e reversão da anticoagulação.

### **6.3.4 Eficácia estudo RE-LY**

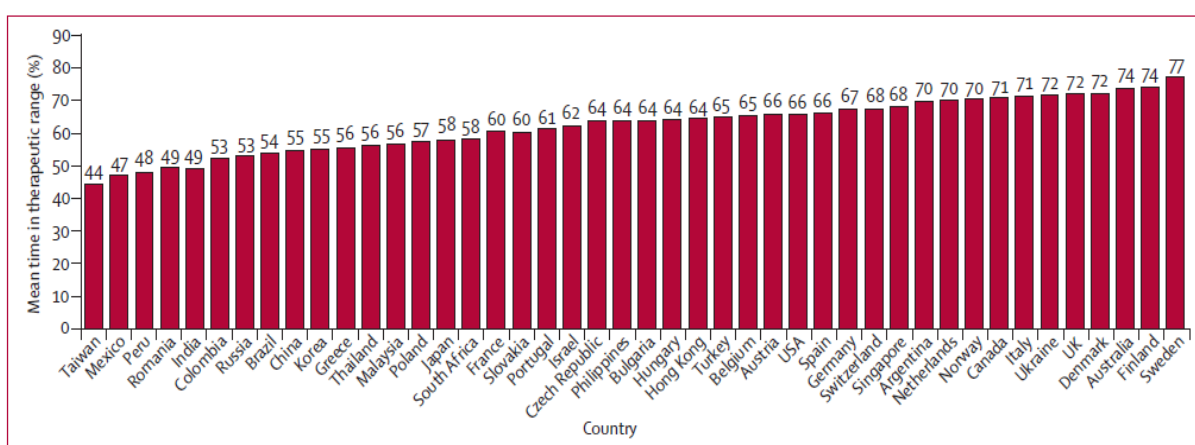
#### **Artigo Wallentin et al., (2010)**

Cerca de 18.024 pacientes, de 906 locais, foram incluídos nos resultados de TTR dos centros participantes (cTTR). O cTTR foi considerado um proxy, para representar todos os



pacientes por centro participante do estudo. Dos 951 locais de pesquisa, cerca de 45 foram excluídos e não tiveram seu cTTR estimado, porque os dados individuais de RNI não estavam disponíveis para pacientes em tratamento de manutenção de varfarina. Os valores de TTR variaram entre os diversos países participantes do estudo, conforme demonstrado na figura 4.

**FIGURA 3: DISTRIBUIÇÃO POR PAÍS DO TEMPO MÉDIO EM FAIXA TERAPÊUTICA NO ENSAIO RE-LY.**



Fonte: figura extraída do estudo RE-LY (21).

Com base em observações de 5791 pacientes, que foram distribuídos aleatoriamente para receber varfarina, os quartis dos TTR individuais (iTTR) dos pacientes foram calculados em quatro quartis: < 53,6%, 53,6-67,2%, 67-78,4% e > 78,4%. Os quartis correspondem a uma divisão, por porcentagem de tempo, que os pacientes ficaram na faixa terapêutica.

Ao se comparar as populações dentro dos diferentes quartis de cTTR, houve diferenças significativas nas características basais dos pacientes (Tabela 4). No entanto, uma vez que a alocação aleatória para os grupos de tratamento em investigação foi estratificada por centro, estes foram bem equilibrados entre os grupos de tratamento dentro de cada quartil do cTTR.



**TABELA 4: CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO RE-LY.**

	cTTR				Valor de p
	<57,1% (n=4.510)	57,1–65,5% (n=4.564)	65,5–72,6% (n=4.445)	>72,6% (n=4.505)	
TTR individual na população tratada com varfarina	50,7 (34,8–63,8)	6,0 (52,2–73,4)	70,3 (61,3–78,8)	78,9 (70,9–86,7)	
Idade (Anos)	70,0 (9,5)	71,3 (8,8)	72,1 (8,3)	72,5 (7,8)	<0,0001
Peso (kg)	77,3 (18,6)	82,9 (20,5)	85,7 (20,0)	84,9 (18,3)	<0,0001
Pressão sistólica (mm Hg)	130,7 (17,6)	130,0 (17,0)	130,7 (17,5)	132,5 (17,7)	<0,0001
Pressão diastólica (mm Hg)	77,7 (10,3)	76,4 (10,6)	76,6 (10,6)	77,4 (10,5)	<0,0001
Homens	2.701 (60%)	2.946 (65%)	2.908 (65%)	2.902 (64%)	0,0014
<b>Tipo de fibrilação atrial</b>					
Persistente	1.718 (38%)	1.331 (29%)	1.441 (32%)	1.266 (28%)	<0,0001
Paroxística	1.355 (30%)	1.590 (35%)	1.447 (33%)	1.514 (34%)	<0,0001
Permanente	1.436 (32%)	1.640 (36%)	1.557 (35%)	1.723 (38%)	<0,0001
<b>Score CHADS2</b>					
0 – 1	2,2 (1,1)	2,2 (1,1)	2,1 (1,1)	2,0 (1,1)	<0,0001
2	1.262 (28%)	1.457 (32%)	1.426 (32%)	1.593 (35%)	<0,0001
3 – 6	1.658 (37%)	1.593 (35%)	1.556 (35%)	1.624 (36%)	0,20
Histórico de AVC	1.590 (35%)	1.514 (33%)	1.463 (33%)	1.287 (29%)	<0,0001
Histórico de infarto do miocárdio	693 (15%)	587 (13%)	524 (12%)	462 (10%)	<0,0001
Insuficiência cardíaca	648 (14%)	775 (17%)	804 (18%)	762 (17%)	<0,0001
Diabetes mellitus	1.725 (38%)	1.523 (33%)	1.298 (29%)	1.216 (27%)	<0,0001
Hipertensão	1.079 (24%)	1.111 (24%)	1.059 (24%)	950 (21%)	0,0008
<b>Medicamentos na linha de base</b>					
Ácido Acetilsalicílico	3.561 (79%)	3.597 (79%)	3.546 (80%)	3.508 (78%)	0,18
Bloqueador de receptor de angiotensina	1.940 (43%)	1.899 (42%)	1.720 (39%)	1.608 (36%)	<0,0001
Inibidor de enzima de conversão de angiotensina	1.109 (25%)	1.055 (23%)	1.031 (23%)	1.111 (25%)	0,15
Beta bloqueador	1.958 (43%)	1.980 (43%)	2.021 (45%)	2.110 (47%)	0,0014
Amiodarona	2.545 (56%)	2.799 (61%)	2.877 (65%)	3.094 (69%)	<0,0001
Estatinas	658 (15%)	505 (11%)	407 (9%)	352 (8%)	<0,0001
Inibidores da bomba de próton	1647 (37%)	2.039 (45%)	2.177 (49%)	2.136 (47%)	<0,0001
Bloqueadores H2	590 (13%)	591 (13%)	640 (14%)	662 (15%)	0,028
	188 (4%)	197 (4%)	197 (4%)	135 (3%)	0,0014

**Fonte:** tabela extraída do dossiê do demandante, Boehringer Ingelheim (26).

Considerando-se a população tratada com a dosagem de 150mg de dabigatrana (1.11%/ano), a taxa do desfecho primário - AVC e embolia sistêmica – assim como a taxa de AVC hemorrágico, foi reduzida quando comparada com a varfarina (1,71%/ano), e para a população tratada com a dosagem de 110mg de dabigatrana (1.54%/pessoa), se mostrou não-inferior neste mesmo desfecho. No desfecho AVC hemorrágico, a varfarina apresentou uma taxa de 0,38%/ano, dabigatrana 110mg 0,12%/ano e dabigatrana 150mg 0,10%/ano, sendo a dabigatrana superior em todos os casos, quando comparada a varfarina. No desfecho sangramento maior, observou-se também taxas de superioridade terapêutica, quando se comparou a varfarina (3,57/ano) aos tratamentos com as duas dosagens de dabigatrana 110mg (2,87%/ano) e dabigatrana 150mg (3,32%/ano). Na taxa de mortalidade, foram



verificados, também valores de superioridade terapêutica, favorecendo ambas as dosagens de dabigatrana, porém sem significância estatística.

**TABELA 5: POPULAÇÃO TOTAL, COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS – TAXA DE DESFECHOS.**

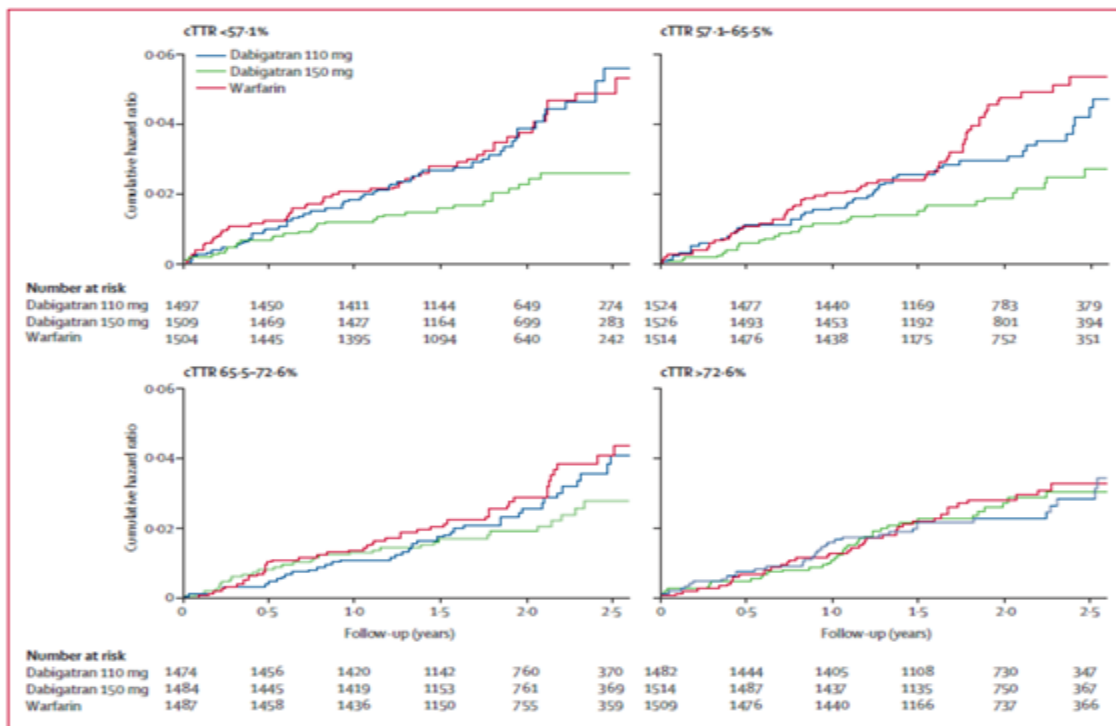
Taxa do desfecho	Varfarina	Dabigatrana (110mg)	Dabigatrana (150 mg)
AVC e embolia pulmonar	1,71%/ano (202/6022)	1,54%/ano (183/6015) (não inferioridade p <0,001)	1,11%/ano (134/6076) (superioridade p<0,001)
AVC hemorrágico	0,38%/ano (45/6022)	0,12%/ano (14/6015) (superioridade p<0,001)	0,10%/ano (12/6076) (superioridade p<0,001)
Sangramento maior	3,57%/ano (421/6022)	2,87%/ano (342/6015) (superioridade p<0,003)	3,32%/ano (399/6076) (superioridade p<0,31)
Taxa de mortalidade	4,13%/ano (487/6022)	3,75%/ano (446/6015) (superioridade p<0,13)	3,64%/ano (438/6076) (superioridade p<0,051)

**Fonte:** tabela extraída do dossiê do demandante, Boehringer Ingelheim (26).

No grupo tratado com varfarina, as taxas dos eventos diminuíram com o aumento do cTTR. Contudo, não houve interações significativas para os desfechos AVCe embolia sistêmica em ambas as doses de dabigatrana vs. varfarina (Figura 5). Em relação aos desfechos primários, AVC com embolia sistêmica, AVC não hemorrágico com embolismo sistêmico e sangramento intracraniano, também não houve diferença estatisticamente significativa em todas as faixas para os grupos de tratamento (< 53,6%, 53,6-67,2%, 67,2-78,4% e > 78,4%) (Tabela 6).



**FIGURA 4: TEMPO PARA O DESFECHO PRIMÁRIO EM CADA QUARTIL DO TEMPO MÉDIO DOS CENTROS NA FAIXA TERAPÊUTICA.**



cTTR = centro em relação ao tempo médio na faixa terapêutica. “Number at risk” = Número sob risco, “Follow-up (years)” = Acompanhamento (anos), “Cumulative hazard ratio” = Razão de risco cumulativa.

Fonte: figura extraída do estudo RE-LY (21).

**TABELA 6: DESFECHO PRIMÁRIO E SEUS COMPONENTES DE ACORDO COM OS CENTROS EM RELAÇÃO AO TEMPO MÉDIO NA FAIXA TERAPÊUTICA.**

	Dabigatrana 110mg			Dabigatrana 150mg			Varfarina			Dabigatrana 110mg vs Varfarina		Dabigatrana 150mg vs Varfarina	
	Pacientes	Eventos	Taxa por 100 anos paciente	Pacientes	Eventos	Taxa por 100 anos paciente	Pacientes	Eventos	Taxa por 100 anos paciente	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
<b>AVC e embolismo sistêmico</b>													
<57,1%	1497	55	1,91	1509	32	1,1	1504	54	1,92	1,00 (0,68–1,45)	-	0,57 (0,37–0,88)	-
57,1 - 65,5%	1524	51	1,67	1526	32	1,04	1514	62	2,06	0,81 (0,56–1,17)	-	0,50 (0,33–0,77)	-
65,5 - 72,6%	1474	40	1,34	1484	31	1,04	1487	45	1,51	0,89 (0,58–1,36)	-	0,69 (0,44–1,09)	-
>72,6%	1482	36	1,23	1514	38	1,27	1509	40	1,34	0,92 (0,59–1,45)	0,89	0,95 (0,61–1,48)	0,2
<b>AVC não hemorrágico e embolismo sistêmico</b>													
<57,1%	1497	51	1,77	1509	26	0,89	1504	46	1,63	1,09 (0,73–1,62)	-	0,54 (0,34–0,88)	-
57,1 - 65,5%	1524	46	1,51	1526	30	0,98	1514	49	1,63	0,92 (0,62–1,38)	-	0,59 (0,38–0,94)	-
65,5 - 72,6%	1474	39	1,31	1484	30	1,01	1487	33	1,11	1,19 (0,75–1,89)	-	0,91 (0,56–1,50)	-
>72,6%	1482	32	1,1	1514	35	1,17	1509	29	0,97	1,13 (0,69–1,87)	0,86	1,21 (0,74–1,98)	0,076
<b>Sangramento intracraniano</b>													
<57,1%	1497	8	0,28	1509	10	0,34	1504	18	0,64	0,43 (0,19–1,00)	-	0,53 (0,25–1,15)	-
57,1 - 65,5%	1524	9	0,3	1526	13	0,42	1514	28	0,93	0,31 (0,15–0,66)	-	0,45 (0,24–0,88)	-
65,5 - 72,6%	1474	4	0,13	1484	7	0,24	1487	20	0,67	0,20 (0,07–0,58)	-	0,35 (0,15–0,82)	-
>72,6%	1482	6	0,21	1514	9	0,3	1509	23	0,77	0,27 (0,11–0,66)	0,71	0,39 (0,18–0,84)	0,89

Fonte: tabela extraída do dossiê do demandante, Boehringer Ingelheim (26).





Para os desfechos sangramento maior e total de sangramento, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento. No entanto, para o desfecho sangramento gastrointestinal, foi verificado o aumento do sangramento com a dose de 150mg de dabigatrana em comparação a varfarina ( $p=0,019$ , Tabela 7).

**TABELA 7: EVENTOS DE SANGRAMENTOS DE ACORDO COM O TEMPO MÉDIO DOS CENTROS NA FAIXA TERAPÊUTICA.**

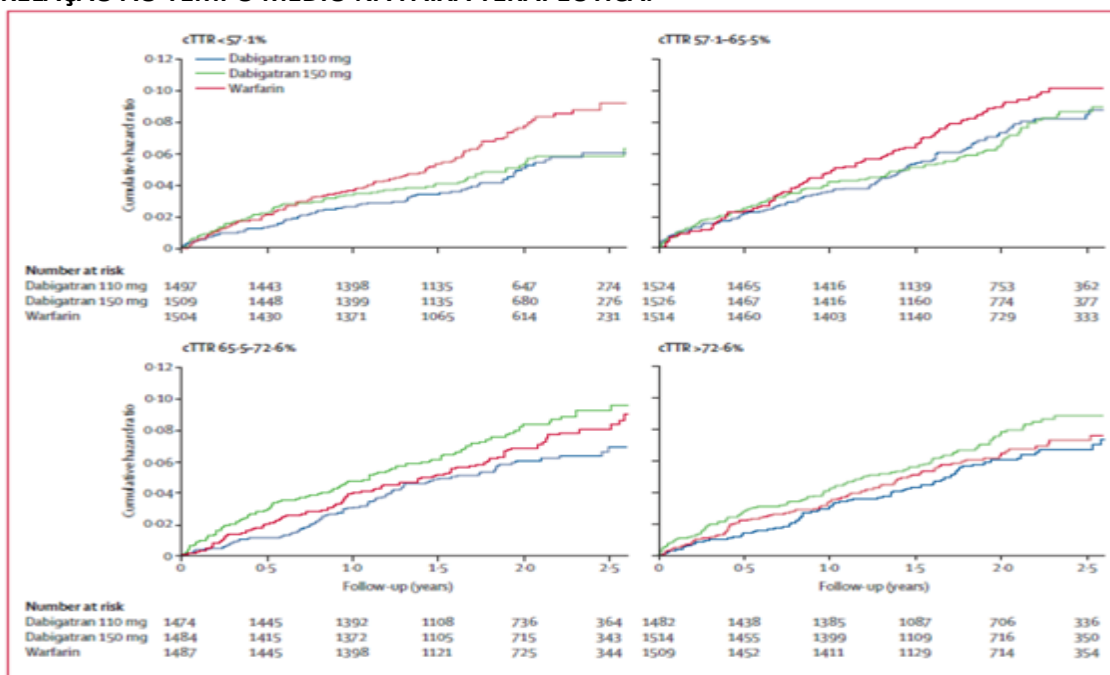
	Dabigatrana 110mg			Dabigatrana 150mg			Varfarina			Dabigatrana 110mg vs Varfarina		Dabigatrana 150mg vs Varfarina	
	Pacientes	Eventos	Taxa por 100 anos paciente	Pacientes	Eventos	Taxa por 100 anos paciente	Pacientes	Eventos	Taxa por 100 anos paciente	HR (CI 95%)	p	HR (CI 95%)	p
<b>Sangramento maior</b>													
<57,1%	1497	68	2,36	1509	74	2,54	1504	101	3,59	0,65 (0,48–0,89)	-	0,71 (0,52–0,96)	-
57,1 - 65,5%	1524	103	3,38	1526	102	3,33	1514	124	4,13	0,82 (0,63–1,06)	-	0,81 (0,62–1,05)	-
65,5 - 72,6%	1474	84	2,82	1484	113	3,8	1487	101	3,4	0,83 (0,62–1,11)	-	1,13 (0,87–1,48)	-
>72,6%	1482	82	2,81	1514	108	3,6	1509	93	3,11	0,90 (0,67–1,21)	0,5	1,16 (0,88–1,54)	0,03
<b>Sangramento maior gastrointestinal</b>													
<57,1%	1497	33	1,15	1509	44	1,51	1504	40	1,42	0,81 (0,51–1,29)	-	1,08 (0,70–1,66)	-
57,1 - 65,5%	1524	51	1,67	1526	54	1,76	1514	48	1,6	1,05 (0,71–1,56)	-	1,11 (0,75–1,63)	-
65,5 - 72,6%	1474	40	1,34	1484	73	2,46	1487	33	1,11	1,22 (0,77–1,94)	-	2,26 (1,50–3,40)	-
>72,6%	1482	37	1,27	1514	52	1,73	1509	26	0,87	1,46 (0,89–2,41)	0,36	2,00 (1,25–3,21)	0,019
<b>Total de sangramentos</b>													
<57,1%	1497	351	12,2	1509	420	14,42	1504	466	16,56	0,71 (0,62–0,82)	-	0,89 (0,78–1,01)	-
57,1 - 65,5%	1524	428	14,04	1526	486	15,88	1514	570	18,96	0,71 (0,63–0,80)	-	0,82 (0,73–0,93)	-
65,5 - 72,6%	1474	479	16,07	1484	512	17,24	1487	557	18,74	0,85 (0,75–0,96)	-	0,92 (0,81–1,03)	-
>72,6%	1482	468	16,03	1514	542	18,08	1509	555	18,55	0,84 (0,74–0,95)	0,076	1,00 (0,89–1,12)	0,15

**Fonte:** tabela extraída do dossiê do demandante, Boehringer Ingelheim (26).

Ao comparar sangramentos maiores, entre a dose de 150 mg de dabigatrana e varfarina, houve benefícios significativos para o grupo tratado com dabigatrana quando o cTTR no grupo varfarina foi mais baixo (interação  $p = 0,03$ , figura 6), porém os resultados foram semelhantes entre os tratamentos quando os valores de cTTR foram mais altos. Além disso, houve um aumento na taxa de sangramento total com o aumento de cTTR nos três grupos tratados, porém sem qualquer interação significativa entre os mesmos.



**FIGURA 5: TEMPO PARA O EVENTO DE SANGRAMENTO MAIOR EM CADA QUARTIL DOS CENTROS EM RELAÇÃO AO TEMPO MÉDIO NA FAIXA TERAPÊUTICA. CTRR = CENTRO EM RELAÇÃO AO TEMPO MÉDIO NA FAIXA TERAPÊUTICA.**



“Number at risk” = Número sob risco, “Follow-up (years)” = Acompanhamento (anos), “Cumulative hazard ratio” = Razão de risco cumulativa.

**Fonte:** figura extraída do estudo RE-LY (21).

Já para os desfechos: AVC, embolismo sistêmico, embolismo pulmonar, infarto do miocárdio, morte e sangramento maior; AVC, embolismo sistêmico, embolismo pulmonar, infarto do miocárdio e morte cardiovascular; AVC não hemorrágico, embolismo sistêmico, embolismo pulmonar, infarto do miocárdio e morte cardiovascular; e total de mortes, houve um aumento nas taxas dos eventos com a dose de 150mg de dabigatrana em comparação a varfarina nos cTTR com faixa >72,6% ( $p=0,0006$ ,  $p=0,006$ ,  $p=0,0046$  e  $p=0,052$ , respectivamente). Já para as doses de 110mg de dabigatrana vs. varfarina, foram verificados aumento nas taxas dos eventos, com significância estatística, nos cTTR com faixa >72,6% para os desfechos: AVC, embolismo sistêmico, embolismo pulmonar, infarto do miocárdio, morte e sangramento maior ( $p=0,036$ ) e AVC não hemorrágico, embolismo sistêmico, embolismo pulmonar, infarto do miocárdio e morte cardiovascular ( $p=0,017$ )



**TABELA 8: EVENTOS DE SANGRAMENTOS DE ACORDO COM O TEMPO MÉDIO DOS CENTROS NA FAIXA TERAPÊUTICA.**

	Dabigatrana 110mg			Dabigatrana 150mg			Varfarina			Dabigatrana 110mg vs Varfarina		Dabigatrana 150mg vs Varfarina	
	Pacientes	Eventos	Taxa por 100 anos paciente	Pacientes	Eventos	Taxa por 100 anos paciente	Pacientes	Eventos	Taxa por 100 anos paciente	HR (CI 95%)	p	HR (CI 95%)	p
<b>AVC, embolismo sistêmico, embolismo pulmonar, infarto do miocárdio, morte e sangramento maior</b>													
<57,1%	1497	220	7,65	1509	199	6,83	1504	285	10,13	0,74 (0,62–0,89)	-	0,67 (0,56–0,80)	-
57,1 - 65,5%	1524	239	7,84	1526	217	7,09	1514	241	8,03	0,97 (0,81–1,16)	-	0,87 (0,73–1,05)	-
65,5 - 72,6%	1474	205	6,88	1484	220	7,41	1487	212	7,13	0,97 (0,80–1,17)	-	1,05 (0,87–1,27)	-
>72,6%	1482	200	6,85	1514	212	7,07	1509	192	6,42	1,07 (0,87–1,30)	0,036	1,11 (0,91–1,35)	0,0006
<b>AVC, embolismo sistêmico, embolismo pulmonar, infarto do miocárdio e morte cardiovascular</b>													
<57,1%	1497	150	5,21	1509	115	3,95	1504	175	6,22	0,83 (0,67–1,04)	-	0,64 (0,50–0,80)	-
57,1 - 65,5%	1524	131	4,3	1526	107	3,5	1514	130	4,33	0,99 (0,78–1,27)	-	0,80 (0,62–1,04)	-
65,5 - 72,6%	1474	111	3,72	1484	108	3,64	1487	115	3,87	0,97 (0,74–1,25)	-	0,94 (0,72–1,22)	-
>72,6%	1482	112	3,84	1514	108	3,6	1509	91	3,04	1,27 (0,97–1,67)	0,14	1,19 (0,90–1,57)	0,006
<b>AVC não hemorrágico, embolismo sistêmico, embolismo pulmonar, infarto do miocárdio e morte cardiovascular</b>													
<57,1%	1497	170	5,91	1509	147	5,05	1504	210	7,46	0,79 (0,64–0,97)	-	0,67 (0,55–0,83)	-
57,1 - 65,5%	1524	170	5,58	1526	148	4,84	1514	153	5,1	1,09 (0,88–1,36)	-	0,94 (0,75–1,18)	-
65,5 - 72,6%	1474	147	4,93	1484	144	4,85	1487	138	4,74	1,04 (0,88–1,32)	-	1,03 (0,81–1,29)	-
>72,6%	1482	146	5	1514	137	4,57	1509	115	3,91	1,29 (1,01–1,64)	0,017	1,17 (0,91–1,50)	0,0046
<b>Total de mortes</b>													
<57,1%	1497	120	4,17	1509	112	3,85	1504	161	5,72	0,73 (0,58–0,92)	-	0,67 (0,53–0,85)	-
57,1 - 65,5%	1524	121	3,97	1526	115	3,75	1514	123	4,09	0,97 (0,75–1,24)	-	0,92 (0,71–1,18)	-
65,5 - 72,6%	1474	95	3,19	1484	108	3,64	1487	110	3,7	0,86 (0,65–1,13)	-	0,98 (0,75–1,28)	-
>72,6%	1482	105	3,6	1514	99	3,3	1509	91	3,04	1,18 (0,89–1,57)	0,086	1,08 (0,81–1,44)	0,052

Fonte: tabela extraída do dossiê do demandante, Boehringer Ingelheim (26).

#### Limitações:

O artigo de uma maneira geral apresenta uma boa qualidade metodológica, como foi descrito na figura 6 de risco de viés da Cochrane. No entanto, o estudo RE-LY teve como objetivo primário a não inferioridade terapêutica da dabigatrana em comparação a varfarina. Nesse sentido, os resultados podem estar subestimados, como os próprios autores destacam nas limitações da publicação.

O uso do proxy cTTR pode ter adicionado sérias limitações ao estudo, pois a avaliação dos dados individuais de RNI dos pacientes poderia mostrar uma estimativa mais realista da eficácia, inclusive com os dados de descontinuação dos tratamentos. Além disso, os autores admitem que é uma variável pós-randomização, ou seja, ela não estava presente no momento da randomização inicial do ensaio clínico. Além disso, não fica claro o quanto o estudo pode ter subestimado os resultados, por não usarem os valores individuais de RNI por pacientes, e sim o proxy cTTR. Por fim, são evidências indiretas, pois o ensaio clínico não foi planejado para responder essa pergunta e sim para verificar a não inferioridade terapêutica da dabigatrana vs. a varfarina.

Quanto aos resultados de eficácia, a dabigatrana se mostrou superior ao tratamento com varfarina e no máximo não inferior, principalmente para a população total. A dabigatrana, ambas as dosagens, foi superior à varfarina para os desfechos AVC hemorrágico, sangramento



maior taxa de mortalidade. Já para AVC e embolia pulmonar a dabigatrana foi superior na apresentação de 150mg e não inferior na apresentação de 110mg quando comparada a varfarina.

Quanto aos resultados por centros de pesquisa, os achados parecem ter limitações, pois alguns centros que conseguiram permanecerem em faixas terapêuticas por mais tempo, cTTR >72,6%, o tratamento com dabigatrana 150mg esteve associada a um maior risco de desfechos negativos (p.e. total de mortes) em comparação a varfarina. Já para a dose de 110mg houve aumento de desfechos negativos (p.e. AVC não hemorrágico), também em centros que permaneceram em faixas terapêuticas por mais tempo (cTTR >72,6%) em comparação a varfarina. Já em valores de cTTR mais baixo, <57,1%, foi verificado um pequeno benefício favorecendo a da dabigatrana em comparação a varfarina.

#### **Artigo Biszewski et al., (2015)**

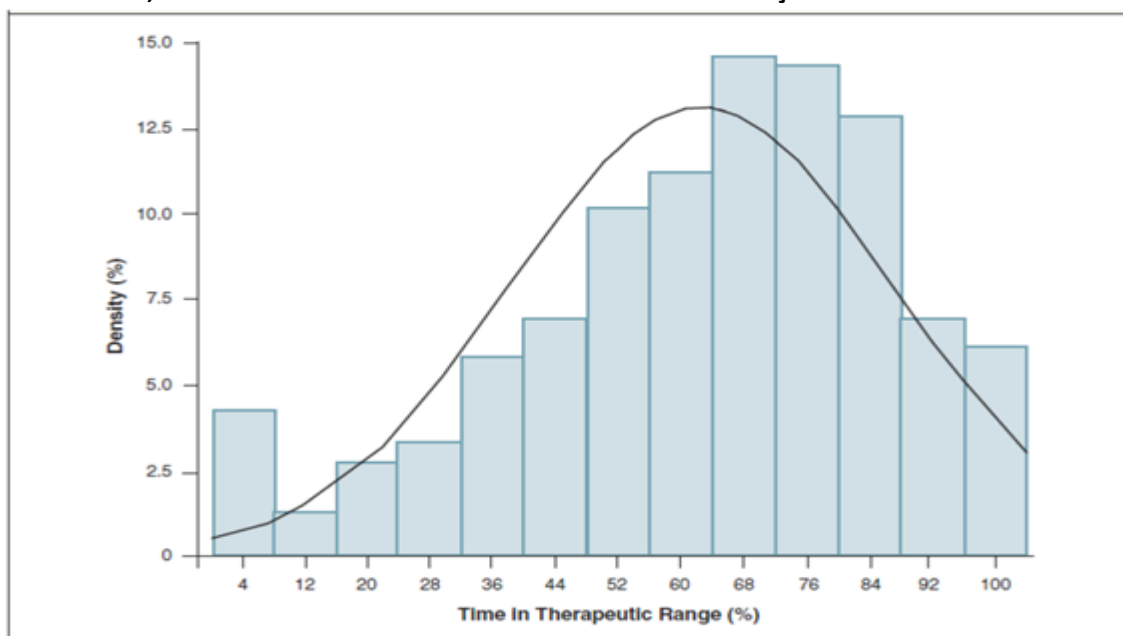
Conforme descrito nos métodos do artigo, foi realizada uma padronização com base no método Rosendaal, para estimar a média do TTR dos pacientes tratados com dabigatrana. A média obtida foi de 62,4% (DP± 24,5%), com mediana de TTR de 66,7% no grupo tratado com dabigatrana, já os pacientes tratados com varfarina, do estudo RE-LY, tiveram uma média de TTR de 64%, a diferença não foi significativa ( $p=0,092$ ) (Figura 6).

189 pacientes (60,2%) continuaram a terapia sem interrupção. Pacientes com uma interrupção na terapia com varfarina ao longo do período de três anos foram 39,8% (n=125), já pacientes com duas interrupções representaram 18,8% (n=59). Apenas 7,3% dos pacientes (n=23) tiveram cinco ou mais interrupções, incluindo um paciente que tiveram nove interrupções na terapia com varfarina durante o período de três anos, a maioria das interrupções foi ocasionada por procedimentos tais como: colonoscopia, cirurgia de pequeno porte, injeção peridural, extração dentária e internações hospitalares.

O grupo de tratamento da dabigatrana apresentou uma média de CHADS2 de 1,85, em comparação com uma média de 2,1 dos pacientes do grupo de tratamento com varfarina, conforme tabela descrita anteriormente (Tabela 3).

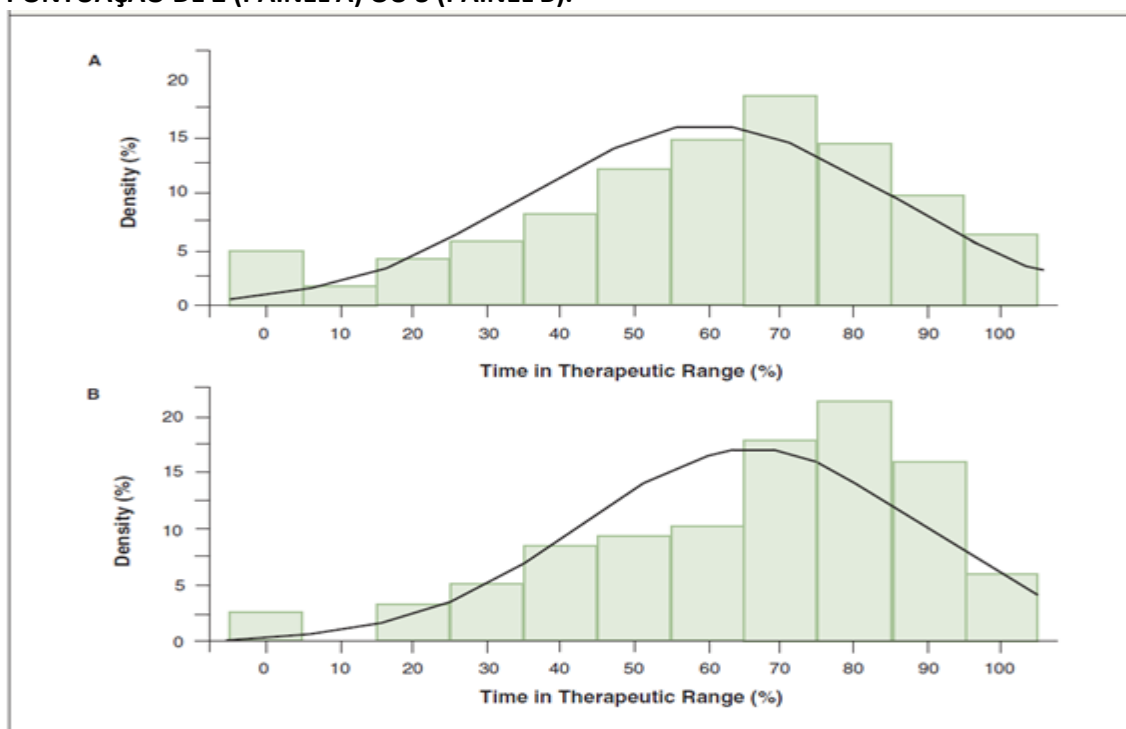


**FIGURA 6: DISTRIBUIÇÃO DE VALORES DO TEMPO MÉDIO NA FAIXA TERAPÊUTICA DE VARFARINA, COM CURVA DE DENSIDADE NORMAL NA POPULAÇÃO CLÍNICA.**



Fonte: figura extraída do estudo RE-LY (22).

**FIGURA 7: DISTRIBUIÇÃO DE VALORES DO TEMPO MÉDIO NA FAIXA TERAPÊUTICA DE VARFARINA, COM CURVA DE DENSIDADE NORMAL, NA POPULAÇÃO CLÍNICA COM CHADS2 (INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA, HIPERTENSÃO, IDADE, DIABETES E AVC PONTUAÇÃO DE 2 (PAINEL A) OU 3 (PAINEL B)).**



Fonte: figura extraída do estudo RE-LY (22).



De acordo com a classificação CHADS2 o estudo demonstrou que pacientes com o perfil CHADS2 = 2 (média:60±23%, mediana 64) apresentaram TTR médio menor que em pacientes com CHADS2 = 3 (média 66 ± 24%, mediana 73%) (p=0.0333) (Figura 7).

#### **Limitações:**

O estudo RE-LY demonstrou que pacientes ou centros participantes que conseguiram um TTR ou cTTR mais alto, respectivamente, a varfarina teve uma ligeira vantagem em comparação a dabigatrana. Nesse sentido, os pesquisadores fizeram uma subanálise sobre a influência do farmacêutico no TTR/CTTR, pois em centros participantes que tinham este profissional os resultados com varfarina eram superiores. Para tanto, o estudo RE-LY, com pacientes cuidados por farmacêutico tratados com varfarina, foram comparados com uma coorte de dabigatrana, também com farmacêuticos presentes e envolvidos no cuidado.

As principais limitações são justamente pela coorte de pacientes com dabigatrana não ser compatível com os principais critérios de exclusão do estudo RE-LY (p.e. pacientes em quimioterapia ativa). Além disso, os resultados do TTR do RE-LY foram demonstrados em média e os da coorte em mediana, o que não permitiu uma comparação direta e uma possível análise desse fator de confundimento do profissional farmacêutico. Assim, o estudo não conseguiu demonstrar se essa é uma variável de confundimento importante.

#### **6.3.5 Eficácia do Estudo RE-VERSE AD**

Dos 301 pacientes do grupo A, 137 (45,5%) havia procurado atendimento por sangramento gastrointestinal, 98 (32,6%) por hemorragia intracraniana e 78 (25,9%) tiveram trauma como causa de sangramento. Como critério de classificação para os sangramentos foram adotados o ISTH (*International Society of Thrombosis and Haemostasis*), com os seguintes resultados: clinicamente relevante ou como ameaçador à vida em 265 pacientes (88,0%); resultaram em intervenção cirúrgica em 61 (20,3%); e 114 pacientes (37,9%) apresentaram instabilidade hemodinâmica. Dos 202 pacientes do grupo B, 197 (97,5%) foram submetidos à cirurgia ou intervenção, as principais indicações cirúrgicas estão disponíveis abaixo (Tabela 9).



**Tabela 9: INDICAÇÕES PARA REVERSÃO DE DABIGATRANA.**

Indicação	Número de pacientes (%)
<b>Grupo A (n=301)</b>	
<b>Sangramento</b>	
Intracraniano	98 (32,6)
Subdural	39 (13,0)
Subaracnóide	26 (8,6)
Intracerebral	53 (17,6)
Gastrointestinal	137 (45,5)
Inferior	47 (15,6)
Superior	52 (17,3)
Desconhecido	42 (14,0)
Intramuscular	9 (3,0)
Retroperitoneal	10 (3,3)
Intrapericárdico	7 (2,3)
Intraarticular	5 (1,7)
Intraocular	1 (0,3)
Outro	52 (17,3)
Não identificado	4 (1,3)
Relacionado a trauma	78 (25,9)
<b>Grupo B (n=202)</b>	
<b>Motivo para o procedimento:</b>	
Condição ou infecção abdominal: hérnia, infecção peritoneal	49 (24,3)
Fratura ou artrite séptica: envolvimento do quadril ou fêmur	41 (20,3)
Condição cardiovascular: implante de marca-passo, reparo de aneurisma	37 (18,3)
Condição do sistema nervoso central: craniotomia	17 (8,4)
Doença pancreática ou hepatobiliar: colecistite, colangite	14 (6,9)
Condição respiratória: trauma torácico	14 (6,9)
Condição do trato renal e urinário: insuficiência renal aguda	11 (5,4)
Septicemia ou sepse	8 (4,0)
Condição da pele: abscesso, hematoma	6 (3,0)
Complicações pós-operatórias	3 (1,5)
Condição uterina	1 (0,5)
Intoxicação por superdosagem	1 (0,5)

**Fonte:** tabela extraída do dossiê do demandante, Boehringer Ingelheim (28)

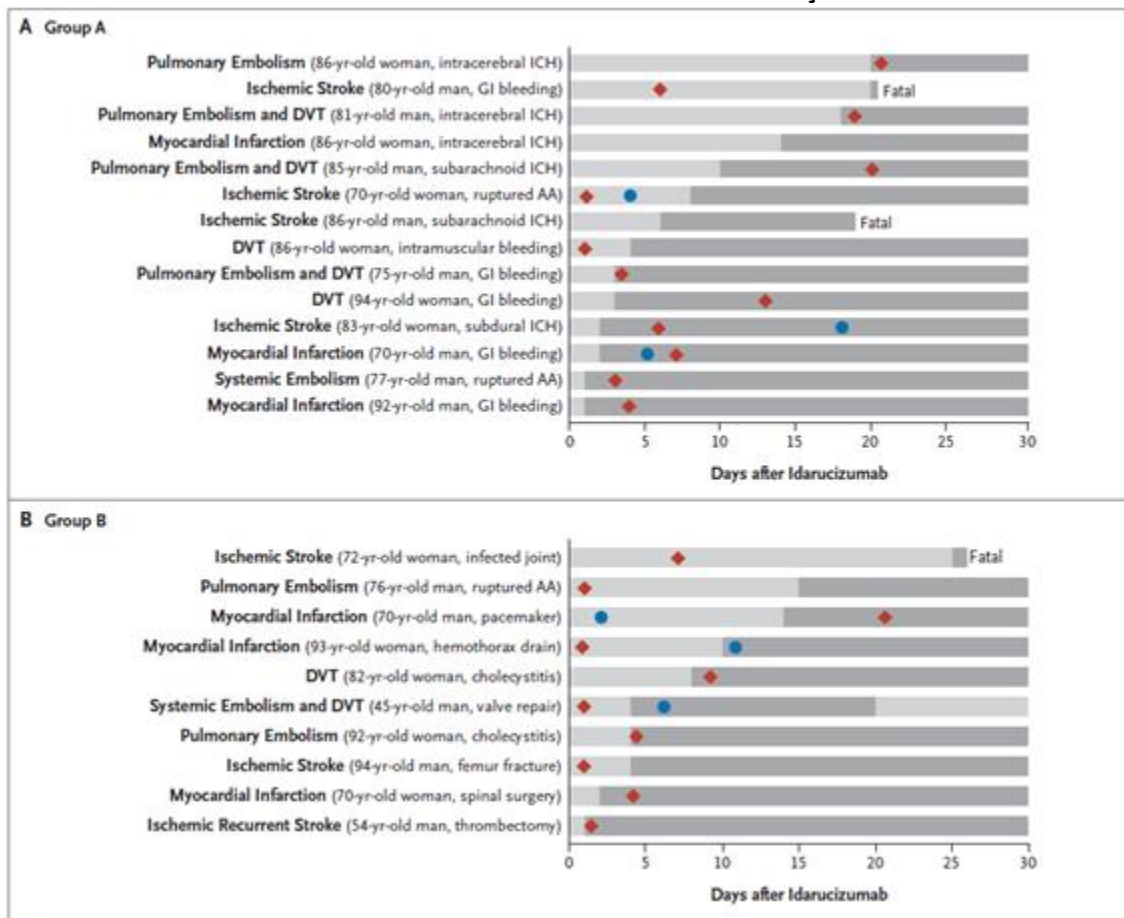
A média da reversão percentual máxima de dabigatrana foi de 100% (intervalo de confiança (IC) de 95%, 100 a 100). No grupo A, 98 pacientes (32,6%) apresentaram hemorragia intracraniana e não puderam ser avaliados, porque há dissociação entre o curso clínico e a extensão do sangramento. Dos 203 restantes, 134 (67,7%) tinham confirmado a interrupção do sangramento em 24 horas. Entre eles, o tempo médio para hemostasia após a



administração de idarucizumabe foi de 2,5 horas (IC 95%: 2,2 a 3,9). Nos 69 restantes, a hemorragia parou antes do início do tratamento com idarucizumabe. Entre os 197 pacientes do grupo B submetidos à cirurgia ou à intervenção, o tempo médio para o início do procedimento pretendido foi de 1,6 hora e a hemostasia periprocedural foi avaliada como normal em 184 pacientes (93,4%), levemente anormal em dez pacientes (5,1%) e moderadamente anormal em três pacientes (1,5%), sendo que nenhum deles apresentou hemostasia gravemente anormal.

Os eventos trombóticos ocorreram em 24 dos 503 pacientes (4,8%; 14 no grupo A e 10 no grupo B) em 30 dias após o tratamento e em 34 pacientes (6,8%; 19 no grupo A e 15 no grupo B) em 90 dias.

**FIGURA 8: EVENTOS TROMBÓTICOS 30 DIAS APÓS A ADMINISTRAÇÃO DE IDARUCIZUMABE.**



Fonte: Figura extraída do estudo RE-VERSE AD(23).

Na figura 8 acima, os detalhes dos eventos de 30 dias são fornecidos de forma mais clara. Na parte, de cor cinza claro, da barra indica o tempo antes do evento e a parte cinza





escuro o tempo após o evento. Os diamantes vermelhos indicam o reinício da terapia anticoagulante parenteral ou oral, e o azul circunda o início da terapia antiplaquetária. Durante o acompanhamento de 90 dias, a terapia antitrombótica foi reiniciada em 72,8% dos pacientes do grupo A e em 90,1% no grupo B, com média de 13,2 dias e 3,5 dias, respectivamente, após a administração do idarucizumabe (Figura 8).

Quanto aos eventos adversos, os anticorpos anti-idarucizumabe foram detectados em 28 dos 501 pacientes que puderam ser avaliados (5,6%). Desses pacientes, dezenove foram positivos para anticorpos preexistentes que apresentaram reação cruzada com o idarucizumabe antes de sua administração, e nove tiveram anticorpos que se desenvolveram durante o tratamento. Três potenciais eventos de hipersensibilidade que ocorreram dentro de cinco dias após a administração de idarucizumabe, foram relatados pelo investigador como estando relacionados com outros fármacos. Eventos adversos graves foram relatados em 117 pacientes (23,3%), sendo 66 no grupo A (21,9%) e 51 no grupo B (25,2%). A maioria dos eventos parecia ser um agravamento do evento indexado ou de uma condição coexistente. No grupo A, o evento mais frequente foi o delírio (que ocorreu em 2,3% dos pacientes) e no grupo B, foram paradas cardíacas e choque séptico (ocorridos em 3,5% e 3,0% dos pacientes, respectivamente). A taxa de mortalidade em 30 dias foi de 13,5% no grupo A e de 12,6% no grupo B, e a taxa correspondente de 90 dias, foi de 18,8% e 18,9%, porém os autores informaram que estas não foram relacionadas ao medicamento e sim às condições de saúde dos participantes.

#### **Limitações:**

O estudo RE-VERSE AD, de uma maneira geral teve uma baixa qualidade metodológica. Por mais que os pesquisadores tenham justificado que seria antiético não tratar os pacientes, com todas as possíveis medidas para reverter o sangramento, seja ameaçador a vida ou pacientes prestes a ser submetidos a uma cirurgia, o estudo poderia ter incluído um braço com pacientes tratados com varfarina e cuidados habituais, como transfusão sanguínea, em outra unidade hospitalar, que não tivesse padronizado em seu elenco de medicamentos a dabigatrana e o idarucizumabe.



No entanto, os resultados demonstraram a eficácia do medicamento idarucizumabe para reversão da dabigatrana para os dois grupos de tratamento: a) sangramento ameaçador a vida ou b) prestes a ser submetidos à cirurgia.

## 6.4 Avaliação Econômica Conjunta

### 6.4.1 Dabigatrana

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade utilizando-se o modelo de Markov, na perspectiva do SUS. O objetivo foi avaliar os possíveis custos e benefícios em saúde do posicionamento do produto no algoritmo de tratamento de pacientes com fibrilação atrial não valvar, nos quais a terapia com varfarina não foi adequada, pois os pacientes não permaneceram na RNI adequada (RNI = 2-3). Um resumo crítico, avaliado com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, encontra-se no quadro 11 abaixo.

**QUADROS 11: CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.**

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Dabigatrana vs. varfarina	Adequado. Consistente com o tratamento disponível no SUS.
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes que necessitam abandonar o tratamento por qualquer motivo são transferidos para um modelo de igual desenho, onde são tratados apenas com o melhor tratamento de suporte (BSC).	Adequado. Consistente com a proposta apresentada e atualizada.
4. Desfecho (s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade de vida ganhos (QALY)	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença
5. Horizonte temporal	Toda a vida ( <i>lifetime</i> ) e ciclos de 3 meses	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença



PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
6. Taxa de desconto	5% para custos e efetividade	Adequado. Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
7. Perspectiva da análise	SUS	Adequado. Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
8. Medidas da efetividade	Ocorrência de AVCs, tanto isquêmicos quanto hemorrágicos e a gravidade da sequela que estes causam	Adequado. Dados obtidos dos estudos RE-LY.
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Utilidades provenientes dos estudos Gage(29) e Sullivan(30)	Parcialmente. Os estudos não possuem as utilidades da dabigatrana e sim de outros anticoagulantes (como do ácido acetilsalicílico).
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos – aquisição da dabigatrana, acompanhamento ambulatorial e hospitalar com a FA, como AVC e embolismo.	Adequado. De acordo com a perspectiva proposta.
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Adequado.
12. Método de modelagem	Modelo de Markov	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença
13. Pressupostos do modelo	Os pacientes podem usar dose sequencial de dabigatrana (150mg 2 vezes ao dia até 80 anos de idade e 110 mg 2 vezes ao dia a partir dessa idade) ou varfarina. Pacientes que necessitam abandonar o tratamento por qualquer motivo são transferidos para um modelo de igual desenho, onde são tratados apenas com o melhor tratamento de suporte (BSC) até o fim do horizonte temporal	Adequado. Considerando que a condição da FA não valvar, que é uma doença crônica e complexa que engloba diversos estados de saúde, além de haver uma alternativa terapêutica no SUS.



PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foi conduzida análise de sensibilidade univariada e probabilística. As diversas premissas do modelo foram variadas de maneira aleatória	Adequado. A maioria dos parâmetros do modelo foi avaliada

Como resultado da avaliação econômica, o demandante encontrou, no cenário base, uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 3.377 por QALY (Quadro 12).

**QUADROS 12: RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO DABIGATRANA DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.**

Tecnologia	Efetividade (QALY)	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	RCEI (R\$/QALY)
Varfarina	54.002	26.409	30.266.687	89.203.252	3.337,72/QALY
Dabigatrana	80.411		119.486.940		
<b>RNI&lt;2</b>					
Varfarina	30.733	16.759	16.928.866	53.503.710	R\$3.192,46/QALY
Dabigatrana	47.493		70.432.577		
<b>RNI&gt;3</b>					
Varfarina	23.269	9.650	13.337.821	35.699.542	R\$3.192,46/QALY
Dabigatrana	32.919		49.037.363		

**Fonte:** dossiê do demandante, Boehringer Ingelheim (26). As eventuais diferenças de cálculo são provenientes de arredondamento.



No resultado da razão de custo-utilidade apresentado acima foi considerado que a taxa de descontinuação da dabigatrana é nula. No entanto, o demandante informa que pacientes que necessitam abandonar o tratamento por qualquer motivo são transferidos para um modelo de igual desenho, onde são tratados apenas com o melhor tratamento de suporte (BSC) até o fim do horizonte temporal.

Foram propostos dois cenários alternativos, o demandante considerou taxa de descontinuação nula para ambos os tratamentos, um com uma RNI <2 e o segundo com uma RNI >3. No primeiro cenário, o resultado da RCEI foi de R\$3.192,46/QALY, já para o segundo cenário o resultado da RCEI foi de R\$3.699,47/QALY.

O demandante também realizou análise de sensibilidade probabilística e os resultados mostram que a dabigatrana tem 100% de probabilidade de ser custo-efetivo em relação à varfarina, com um RCEI mínimo de R\$ 1.547,11/QALY e valor máximo de R\$ 6.388,64/QALY.

**FIGURA 9: RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA.**



Fonte: Dossiê do demandante, Boehringer Ingelheim (26).

#### **6.4.2 Idarucizumabe**

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade utilizando o modelo de Markov, na perspectiva do SUS. O objetivo foi avaliar os possíveis custos e benefícios em saúde



do idarucizumabe como agente reversor do efeito anticoagulante de Pradaxa® (dabigatrana) em sangramentos ameaçadores à vida ou para reversão da anticoagulação para realização de intervenções cirúrgicas de emergência (Quadro 13).

**QUADROS 13: CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.**

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Idarucizumabe vs. prática atual (p.e. transfusões sanguíneas)	Adequado. Consistente com o tratamento disponível no SUS.
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes com sangramento ameaçadores à vida e pacientes com cirurgia de emergência.	Parcialmente. Consistente com a proposta apresentada e atualizada, porém poderia ter uma comparação com a varfarina e os cuidados habituais.
4. Desfecho (s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade de vida ganhos (QALY)	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença
5. Horizonte temporal	10 anos com ciclos de um mês	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença
6. Taxa de desconto	5% para custos e efetividade	Adequado. Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
7. Perspectiva da análise	SUS	Adequado. Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
8. Medidas da efetividade	Ocorrência de AVCs, tanto isquêmicos quanto hemorrágicos e a gravidade da seqüela que estes causam.	Adequado. Dados obtidos dos estudos RE-LY (2009), RE-VERSE AD (2015) Majeed et al., (2013).
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Utilidade proveniente do estudo Da Luz et al., (2017).	Adequado, porém às utilidades não são de estudos primários.



PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos e da aquisição da dabigatrana.	Adequado. De acordo com a perspectiva proposta.
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Adequado.
12. Método de modelagem	Modelo de Markov	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença
13. Pressupostos do modelo	Foram construídos dois modelos: 1) A primeira etapa consiste em uma árvore de decisão, em que estão dispostos todos os recursos e custos associados para controlar os sangramentos e voltar à hemostasia em curto prazo; 2) A segunda etapa de Markov, a partir de ciclos mensais para simular 10 anos, após o retorno da hemostasia normal. O modelo considera quatro estados de saúde: independente, incapacidade menor, incapacidade maior e morte. A incapacidade foi classificada de acordo com a gravidade das sequelas dos eventos e com base no Modified Rankin Score Rankin (1957).	Adequado. Considerando que a condição da FA não valvar, que é uma doença crônica e complexa que engloba diversos estados de saúde.
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foi conduzida análise de sensibilidade univariada e probabilística. As diversas premissas do modelo foram variadas de maneira aleatória	Adequado. A maioria dos parâmetros do modelo foi avaliada.



Como resultado da avaliação econômica, o demandante encontrou, no cenário base, uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de -R\$ 29.431 por QALY para a análise de sangramento ameaçadores da vida (Quadro 14) e para cirurgias de emergências -R\$52.505 por QALY (Quadro 15).

**QUADROS 14: CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL PARA A ANÁLISE DE SANGRAMENTOS AMEAÇADORES À VIDA.**

Tecnologia	Efetividade (QALY)	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	RCEI (R\$/QALY)
Prática Atual	5,741	0,03	101.163,34	-786,84	Dominante
Idarucizumabe	5,786		100.367,50		

Fonte: dossiê do demandante, Boehringer Ingelheim (28). As eventuais diferenças de cálculo são provenientes de arredondamento

**QUADROS 15: CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL PARA A ANÁLISE DE EMERGÊNCIA.**

Tecnologia	Efetividade (QALY)	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	RCEI (R\$/QALY)
Prática Atual	5,780	0,20	25.323,46	-10.347,63	Dominante
Dabigatrana	5,997		14.975,83		

Fonte: dossiê do demandante, Boehringer Ingelheim (28). As eventuais diferenças de cálculo são provenientes de arredondamento.

No resultado da razão de custo-utilidade apresentado acima foi considerado que a taxa de descontinuação do Idarucizumabe é nula. Não foram propostos cenários alternativos, além do caso base descrito acima.

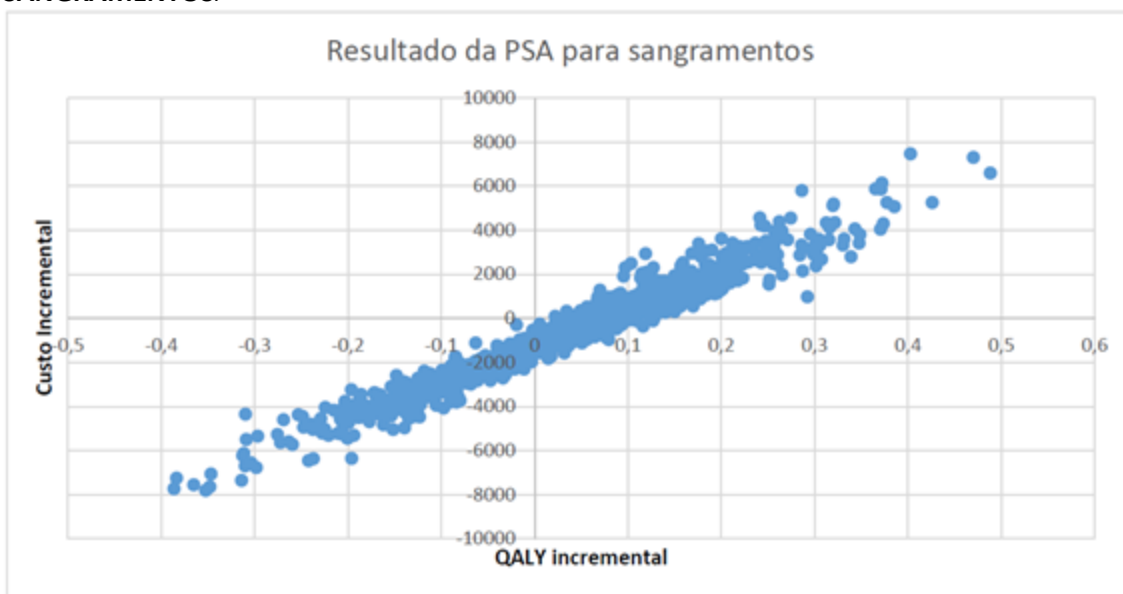
O demandante também realizou análise de sensibilidade probabilística e os resultados mostram que, de uma maneira geral, a utilização de idarucizumabe se mostrou custo-efetiva





em 94% das simulações em comparação às práticas atuais adotadas no SUS, para sangramentos ameaçadores à vida e em 95% das simulações para intervenções cirúrgicas emergenciais.

**FIGURA 10: RESULTADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA PARA SANGRAMENTOS.**



Fonte: Dossiê do demandante, Boehringer Ingelheim (28).

**FIGURA 11: RESULTADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA PARA CIRURGIAS.**



Fonte: Dossiê do demandante, Boehringer Ingelheim (28).



### **Limitações:**

As limitações dos modelos serão analisadas em conjunto. Apesar das fragilidades inerentes dos estudos de custo-efetividade, existem outras limitações que devem ser destacadas para a modelagem da dabigatrana e idarucizumabe.

A primeira delas se refere às utilidades não serem da população tratada com dabigatrana, ou seja, foi usada evidência indireta. Além disso, julga-se necessário realizar um modelo unificado com braços avaliando a dabigatrana + idarucizumabe vs. varfarina + prática atual do SUS (p.e. transfusão sanguínea). De acordo com a bula e com as evidências demonstradas nas seções anteriores, a descontinuidade por hipersensibilidade com a idarucizumabe ou reações adversas com a dabigatrana (p.e. declínio de função renal) deveriam ser incorporadas nas análises. Salienta-se, que o RE-LY possui valores de descontinuação, que poderiam ser utilizados na análise. Portanto, é possível que a RCEI possa ser diferente em comparação ao do caso base considerado em ambos os modelos. Além disso, na modelagem com o idarucizumabe não fica claro se os custos com a incorporação da dabigatrana + idarucizumabe foram levados em consideração para parametrização do modelo, haja vista que o demandante solicitou uma incorporação em conjunto.

## **6.5 Impacto Orçamentário Conjunto**

### **6.5.1 Dabigatrana**

O demandante apresentou cálculo do impacto orçamentário para a inclusão da dabigatrana no SUS para pacientes com FA não valvar.

Foram considerados os custos com aquisição do medicamento e eventos adversos (Tabela 10).

**TABELA 10: CUSTOS ANUAIS RELACIONADOS AOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.**

Preço por unidade	Unidade	Unidades por ciclo*	Total aquisição de medicamento	Monitoramento por ciclo*	Total por ciclo
Dabigatrana 110 ou 150 mg	R\$ 2,006	730	R\$ 1.464,02	-	R\$ 1.464,02
Varfarina, 5mg	R\$ 0,103	365	R\$ 37,67	R\$ 54,60	R\$ 92,27

\*ciclo anual

Fonte: Dossiê do demandante, Boehringer Ingelheim (26).



Para a estimativa da população-alvo, consideraram-se os pacientes com FA provenientes do estudo conduzido por Marcolino et al. (2015) (6). Com intuito de conseguir uma melhor aproximação dos dados epidemiológicos da FA não valvar foram usados utilizados os seguintes dados: taxa de tratamento, prevalência de FA não valvar, utilização de varfarina, status renal e proporções de pacientes que utilizam varfarina e apresentam com RNI>3 ou RNI<2 (31,32). Por fim, considerou-se que 75% do total de pacientes estaria sendo tratado no SUS.

De acordo com o demandante, nesse cenário, o impacto econômico incremental de custos em 5 anos seria de cerca de R\$ 840 milhões, variando entre R\$ 90 e R\$189 milhões por ano (Tabela 11).

**Tabela 11: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DE DABIGATRANA.**

Impacto orçamentário (R\$)	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Braço dabigatрана	193.727.803	256.899.932	300.849.158	288.364.574	276.314.705	1.316.156.171
Braço varfarina	103.372.011	99.142.400	95.057.070	91.112.409	87.305.102	475.988.992
<b>Incremental</b>	<b>90.355.792</b>	<b>157.757.531</b>	<b>205.792.088</b>	<b>197.252.165</b>	<b>189.009.603</b>	<b>840.167.179</b>

Fonte: Dossiê do demandante, Boehringer Ingelheim (26).

Na análise de sensibilidade, a variação dos parâmetros de preço das tecnologias, exames e estimativas da população demonstraram uma variação do impacto orçamentário, em 5 anos, de R\$ 621.928.358 até R\$ 1.058.907.509.

### 6.5.2 Idarucizumabe

O demandante apresentou cálculo do impacto orçamentário para a inclusão da idarucizumabe no SUS para pacientes com FA não valvar tratados com dabigatрана.

Foram considerados os custos com utilizados para cada tipo de sangramento da terapia de suporte (terapia atual) e da medida profilática atual da cirurgia de emergência foram obtidos no estudo de Majeed, et al (2013), enquanto os dados de utilização de recursos com o idarucizumabe foram obtidos do dossiê da Boehringer Ingelheim (Tabela 12). Os valores do tratamento usual foram custeados de acordo com as referências de preços do SIGTAP.



**TABELA 12: CONSUMO DE RECURSOS.**

Tratamento	Cenário sem Praxbind®		Cenário com Praxbind®	
	% dos Pacientes	Unidades utilizadas	% dos Pacientes	Unidades utilizadas
<i>Sangramento Gastrointestinal</i>				
Transfusão de concentrado de hemácias	59,20%	3,00	81,50%	3,00
Transfusão de plasma fresco	19,80%	4,00	33,30%	2,00
Crioprecipitado	1,10%	2,00	0,00%	2,00
Plaquetas	3,80%	3,00	7,40%	1,50
PCC	1,20%	1,00	0,00%	1,00
aPCC <sup>3</sup>	1,20%	1,00	3,70%	1,00
Praxbind®	0	0	100%	1,00
<i>Hemorragia Intracraniana</i>				
Transfusão de concentrado de hemácias	59,20%	3,00	13,00%	3,00
Transfusão de plasma fresco	19,80%	4,00	13,00%	4,00
Crioprecipitado	1,10%	2,00	0,00%	1,00
Plaquetas	3,80%	3,00	8,70%	2,50
PCC	1,20%	1,00	4,30%	1,00
aPCC <sup>3</sup>	1,20%	1,00	0,00%	1,00
Praxbind®	0	0	100%	1,00
<i>Outros Sangramentos</i>				
Transfusão de concentrado de hemácias	59,20%	3,00	68,80%	3,00
Transfusão de plasma fresco	19,80%	4,00	37,50%	4,00
Crioprecipitado	1,10%	2,00	18,80%	2,00
Plaquetas	3,80%	3,00	31,30%	3,00
PCC	1,20%	1,00	0,00%	1,00
aPCC <sup>3</sup>	1,20%	1,00	6,30%	1,00
Praxbind®	0	0	100%	1,00
<i>Cirurgias de emergência</i>				
Transfusão de concentrado de hemácias	59,20%	3,00	19,30%	3,00
Transfusão de plasma fresco	19,80%	4,00	21,05%	4,00
Crioprecipitado	1,10%	2,00	1,75%	2,00
Plaquetas	3,80%	3,00	5,26%	3,00
PCC	1,20%	1,00	0,00%	1,00
aPCC <sup>3</sup>	1,20%	1,00	3,51%	1,00
Praxbind®	0	0	100%	1,00

Fonte: tabela extraída do dossiê do demandante, Boehringer Ingelheim (28).

Para estimar os dados de utilização da dabigatrana foram estimados quantos pacientes teriam os eventos hemorrágicos. Os dados de incidência de sangramentos ameaçadores à vida foram obtidos no estudo de Conolly, 2014. A partir desse dado, pode-se aplicar a incidência de hemorragias gastrointestinais, intracranianas e outras hemorragias obtidas no estudo de Pollack, 2015. Para abranger também a população que utilizará esse medicamento devido à



cirurgia de urgência foi então utilizado o dado apresentado no estudo de Conolly, 2009. A partir dessa população, aplicou-se uma participação de mercado para idarucizumabe de 98%, estimado arbitrariamente.

De acordo com o demandante, nesse cenário, o impacto econômico incremental de custos em 5 anos de cerca de R\$ 266 mil, variando de R\$27 a 64 mil por ano (Tabela 13).

**TABELA 13: REFERÊNCIAS DOS CUSTOS UNITÁRIOS DOS CONSUMOS DE RECURSOS.**

Anos	Sem idarucizumabe	Com idarucizumabe	Impacto Orçamentário
2018	R\$ 121.071,77	R\$ 148.504,30	R\$ 27.432,53
2019	R\$ 209.012,30	R\$ 256.370,47	R\$ 47.358,17
2020	R\$ 280.559,43	R\$ 344.128,81	R\$ 63.569,37
2021	R\$ 282.362,67	R\$ 346.340,62	R\$ 63.977,95
2022	R\$ 284.091,78	R\$ 348.461,52	R\$ 64.369,73
5 anos	R\$ 1.177.097,96	R\$ 1.443.805,71	R\$ 266.707,76

Fonte: tabela extraída do dossiê do demandante, Boehringer Ingelheim (28).

Na análise de sensibilidade univariada, a variação dos parâmetros de preço das tecnologias, exames e tratamento usual do SUS demonstraram uma amplitude, em 5 anos, de R\$ 5.531,56 até 2.382.520,94 (Tabela 14).

**TABELA 14: RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA.**

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior	Amplitude
Transfusão de concentrado de hemácias	-R\$ 4.303.919,67	-R\$ 6.686.440,61	R\$ 2.382.520,94
aPCC3	R\$ 244.303,36	R\$ 289.112,15	R\$ 44.808,79
Plaquetas	R\$ 218.984,63	R\$ 235.380,90	R\$ 16.396,27
PCC	R\$ 274.312,05	R\$ 259.103,46	R\$ 15.208,59
Transfusão de plasma fresco	R\$ 241.814,87	R\$ 250.367,34	R\$ 8.552,47
Crioprecipitado	R\$ 250.607,55	R\$ 256.139,11	R\$ 5.531,56
Idarucizumabe (2 frascos )	R\$ 266.707,76	R\$ 266.707,76	-
Dose de idarucizumabe(mg)	R\$ 266.707,76	R\$ 266.707,76	-
Número de frascos	R\$ 266.707,76	R\$ 266.707,76	-

Fonte: tabela extraída do dossiê do demandante, Boehringer Ingelheim (28).

#### **Limitações:**

As limitações das análises dos impactos orçamentários serão analisadas em conjunto. A despeito das fragilidades inerentes aos estudos de impacto orçamentário, existem outras limitações que devem ser destacadas para os modelos da dabigatrana e idarucizumabe.



Como foi mencionado anteriormente na avaliação econômica, o demandante deve reunir a análise em um único modelo, comparando-se o cenário com a dabigatrana + idarucizumabe vs. varfarina + prática atual do SUS (p.e. transfusão sanguínea). Salienta-se, que o demandante colocou uma participação do mercado do idarucizumabe de 98%, porém o estudo RE-VERSE AD salienta, que não existem outros reversores para a dabigatrana. Assim, 100% dos pacientes tratados com a dabigatrana seriam tratados com o idarucizumabe.

## **6.6 Avaliação por outras agências de ATS**

### **6.6.1 Dabigatrana**

A agência britânica NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*), incorporou a dabigatrana para prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica na FA em março de 2012 (33).

A agência canadense CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), incorporou a dabigatrana em março de 2013 para pacientes com FA com seguintes critérios (34):

1. Pacientes com um escore CHADS2  $\geq 1$ ;
2. Pacientes que não conseguem atingir a anticoagulação adequada com a varfarina;

Já a PBAC (*The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), agência australiana, também recomendou a incorporação da dabigatrana em março de 2011 (35).

A agência da Escócia, SMC (*Scottish Medicines Consortium*), incorporou a dabigatrana para a prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes adultos com FA não valvular com um ou mais dos seguintes fatores de risco:

1. AVC prévio, ataque isquêmico transitório ou embolia sistêmica;
2. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $<40\%$ ;
3. Insuficiência cardíaca sintomática,  $\geq$  *New York Heart Association* (NYHA) Classe 2;
4. Idade  $\geq 75$  anos;
5. Idade  $\geq 65$  anos associada a um dos seguintes: diabetes mellitus, doença arterial coronariana ou hipertensão.



A agência de ATS de Portugal, INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P), foi incorporado 2014 para FA não valvar nas seguintes condições (36):

1. AVC prévio ou acidente isquêmico transitório;
2. Idade  $\geq$  75 anos;
3. Insuficiência cardíaca sintomática (NYHA Classe  $>$  II);
4. Diabetes mellitus;
5. Hipertensão.

### 6.6.2 Idarucizumabe

A agência britânica NICE e a agência canadense CADTH, ainda não avaliaram idarucizumabe para seus respectivos sistemas de saúde (37,38).

A agência australiana PBAC aprovou o uso do idarucizumabe em abril de 2016, com implementação em primeiro de junho do mesmo ano (35). A Escócia, por meio da agência de avaliação de tecnologia em saúde, SMC, também recomendou o uso do idarucizumabe para a reversão do efeito anticoagulante da dabigatrana (39). Com as seguintes recomendações:

1. Para cirurgia de emergência/procedimentos urgentes;
2. Sangramento com risco de vida ou descontrolado.

Já a agência portuguesa de ATS, INFARMED, fez a incorporação do medicamento em 2016 (40).

## 6.7 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para prevenção do acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar. Utilizaram-se os termos “vascular accident, brain”; “stroke”; “cerebrovascular accident”; “brain attack”; “cerebral vascular accident”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada.



Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

As buscas apontaram os medicamentos apixabana e edoxabana, registrados na Anvisa desde 2017 e 2018, respectivamente, para a condição clínica.

Não se localizaram potenciais medicamentos para a reversão do efeito da dabigatrana em fase 3 ou 4 de pesquisa clínica.

### **6.8 Implementação**

Caso os medicamentos dabigatrana e idarucizumabe para Fibrilação Atrial não valvar sejam incorporados ao SUS, as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Nesse caso, as áreas responsáveis pela atenção ao paciente com Fibrilação Atrial não valvar terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

### **6.9 Considerações gerais**

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança da dabigatrana e do seu reversor o idarucizumabe para pacientes com FA não valvar, é baseada em ensaios clínicos. Para a dabigatrana um ensaio clínico randomizado aberto com controle ativo, a varfarina, e para o idarucizumabe um ensaio clínico aberto sem comparador.

Na publicação conduzida por Biszewski et al., (2015) a dabigatrana, em ambas apresentações, foi superior à varfarina para os desfechos AVC hemorrágico, sangramento maior taxa de mortalidade. Já para AVC e embolia pulmonar a dabigatrana foi superior na apresentação de 150mg e não inferior na apresentação de 110mg quando comparada a varfarina para a população total do estudo RE-LY. No entanto, alguns resultados por centros participantes, cTTR, não favoreceram ao tratamento com a dabigatrana, principalmente em cTTR >72,6%. O tratamento com dabigatrana 150mg esteve associada a um maior risco de desfechos negativos (p.e. total de mortes) em comparação a varfarina. Já para a dose de 110mg houve aumento de desfechos negativos (p.e. AVC não hemorrágico), também em centros que permaneceram em faixas terapêuticas por mais tempo (cTTR >72,6%) em





comparação a varfarina. No entanto, a dabigatrana possui uma ligeira vantagem, estatisticamente significativa, quando os cTTR dos centros são baixos (<57,1%). Porém, o proxy cTTR pode ter adicionado sérias limitações ao estudo, pois a avaliação dos dados individuais de RNI dos pacientes poderia nos mostrar uma estimativa mais realista da eficácia, inclusive com os dados de descontinuação dos tratamentos.

No segundo relato Wallentin et al., (2010), do estudo RE-LY, não foi possível avaliar de forma clara a influência do farmacêutico no controle do RNI dos pacientes tratados com dabigatrana vs. varfarina, que pudesse demonstrar algum resultado subestimado. Além disso, os resultados do TTR do RE-LY foram demonstrados em média e os da coorte em mediana, o que não permitiu uma comparação direta e possível análise desse fator de confundimento da presença do profissional farmacêutico.

O estudo RE-VERSE AD demonstrou benefício com o tratamento com o idarucizumabe. No grupo A, dos 203 restantes, 134 (67,7%) tinham confirmado a interrupção do sangramento em 24 horas, com média de 2,5 horas. Já para o grupo B foi de 1,6 hora e a hemostasia periprocedural foi avaliada como normal em 184 pacientes (93,4%), levemente anormal em dez pacientes (5,1%) e moderadamente anormal em três pacientes (1,5%), sendo que nenhum deles apresentou hemostasia gravemente anormal. No entanto, o estudo não apresenta um braço comparador com a varfarina e alguma prática atual (p.e. a transfusão sanguínea). Por mais, que existem problemas éticos, que foram discutidos nas limitações, sobre buscar o melhor tratamento disponível sempre (no caso dos pacientes tratados com a dabigatrana, o seu reversor específico o idarucizumabe). Salienta-se, que poderia ter sido realizada uma comparação com outra unidade hospitalar, sem a incorporação da dabigatrana e idarucizumabe, com o tratamento apenas da varfarina e os cuidados habituais.

A avaliação econômica apresentada pelo demandante comparando a varfarina com a dabigatrana indica RCUI de R\$ 1.547,11 mil/QALY a R\$6.388,64 mil por QALY ganho. Já para o idarucizumabe em comparação às práticas atuais indica RCUI de -R\$ 29.431 por QALY para a análise de sangramento ameaçadores da vida e para cirurgias de emergências -R\$52.505 por QALY. Julga-se necessário a realização de um único modelo para mitigar as incertezas que foram apresentadas no relatório.

O impacto orçamentário incremental calculado foi de aproximadamente 840 milhões com a dabigatrana e para a idarucizumabe foi de aproximadamente R\$ 266 mil, ambos em 5 anos.



Julga-se necessário a realização de um único modelo para mitigar as incertezas apresentadas no relatório.

Por fim, vale ressaltar que foram observados benefícios no tratamento com a dabigatrana em comparação a varfarina, mas na população total do estudo RE-LY. Para as análises por centro de tratamento existem incertezas, pois foram usadas imputações indiretas e o estudo não foi desenhado para responder à pergunta PICO do demandante. Já para o idarucizumabe, a falta de um braço comparador com varfarina e a prática atual, pode ter limitado a evidência, porém para a reversão da dabigatrana o medicamento mostrou benefício.

## **7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Pelo exposto, a CONITEC em sua 73ª reunião ordinária, no dia 05 de dezembro de 2018, recomendou a não incorporação no SUS da dabigatrana, bem como do seu reversor o idarucizumabe para pacientes com Fibrilação Atrial não valvar. Considerou-se que existem incertezas nos resultados apresentados nos estudos, pois foram apresentadas evidências indiretas sobre a eficácia do tratamento com dabigatrana para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar, que não conseguiram permanecer na faixa terapêutica da relação de normatização internacional com a varfarina. Além disso, foram salientadas importantes limitações na modelagem econômica e no impacto orçamentário apresentados.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



## 8. REFERÊNCIAS

1. Lip GYH, Fauchier L, Freedman SB, Van Gelder I, Natale A, Gianni C, et al. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 31 de março de 2016;2:16016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.16>
2. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2016;106(4). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20160055>
3. CDC. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. Atrial Fibrillation Fact Sheet. 2017 [citado 23 de outubro de 2018]. Disponível em: [https://www.cdc.gov/dhbsp/data\\_statistics/fact\\_sheets/fs\\_atrial\\_fibrillation.htm](https://www.cdc.gov/dhbsp/data_statistics/fact_sheets/fs_atrial_fibrillation.htm)
4. Morillo CA, Banerjee A, Perel P, Wood D, Jouven X. Atrial fibrillation: the current epidemic. *J Geriatr Cardiol* [Internet]. março de 2017;14(3):195–203. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.011>
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* [Internet]. 7 de outubro de 2016;37(38):2893–962. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
6. Marcolino MS, Palhares DMF, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Atrial fibrillation: prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. *Europace* [Internet]. dezembro de 2015;17(12):1787–90. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euv185>
7. Massaro AR, Lip GYH. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Focus on Latin America. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. dezembro de 2016;107(6):576–89. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160116>
8. Redondo S, Martínez M-P, Ramajo M, Navarro-Dorado J, Barez A, Tejerina T. Pharmacological basis and clinical evidence of dabigatran therapy. *J Hematol Oncol* [Internet]. 21 de dezembro de 2011;4:53. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1756-8722-4-53>
9. Justo FA, Silva AFG. Aspectos epidemiológicos da fibrilação atrial. *Rev Med (São Paulo)* [Internet]. 23 de outubro de 2014;93(1):1. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/86096>
10. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2 de dezembro de 2014;64(21):e1–76. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.022>
11. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE, et al. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial



- fibrillation. J Am Coll Cardiol [Internet]. 26 de fevereiro de 2008;51(8):810–5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.065>
12. Zimerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Jacob A. Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. Arq Bras Cardiol. 2009;92(6 supl. 1):1–42.
  13. BRASIL. Protocolos de Encaminhamento da Atenção Básica para a Atenção Especializada [Internet]. Biblioteca Virtual em Saúde. 2016 [citado 25 de outubro de 2018]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos\\_atencao\\_basica\\_especializada\\_cardiologia\\_v\\_II.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_atencao_basica_especializada_cardiologia_v_II.pdf)
  14. Gomes GG, Gali WL, Sarabanda AVL, Cunha CR da, Kessler IM, Atik FA. Late Results of Cox Maze III Procedure in Patients with Atrial Fibrillation Associated with Structural Heart Disease. Arq Bras Cardiol [Internet]. julho de 2017;109(1):14–22. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20170082>
  15. Lorga Filho AM, Azmus AD, Soeiro AM, Quadros AS, Avezum A Jr, Marques AC, et al. [Brazilian guidelines on platelet antiaggregants and anticoagulants in cardiology]. Arq Bras Cardiol [Internet]. setembro de 2013;101(3 Suppl 3):1–95. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.2013S009>
  16. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Rename [Internet]. Ministério da Saúde - MS. 2017 [citado 25 de outubro de 2018]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/assistencia-farmaceutica/medicamentos-rename>
  17. CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC [Internet]. 2018 [citado 25 de outubro de 2018]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>
  18. ANVISA. Bulário Eletrônico - ANVISA [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. 2018 [citado 25 de outubro de 2018]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)
  19. ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. 2018 [citado 26 de outubro de 2018]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>
  20. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS [Internet]. Ministério da Saúde - MS. 2018 [citado 26 de outubro de 2018]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/gestao-do-sus/economia-da-saude/banco-de-precos-em-saude>
  21. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet [Internet]. setembro de 2010;376(9745):975–83. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610611944>
  22. Biszewski M, Nitzki-George D, Zhou Y. Comparison of warfarin time in the therapeutic



- range at a pharmacist-run anticoagulation clinic and the RE-LY trial. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2015;72(7):557–62. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp130800>
23. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* [Internet]. 3 de agosto de 2017;377(5):431–41. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>
  24. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. John Wiley & Sons; 2011. 672 p. Disponível em: <https://market.android.com/details?id=book-NKMg9sMM6GUC>
  25. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* [Internet]. maio de 2009;157(5):805–10, 810.e1–2. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.02.005>
  26. Boehringer Ingelheim. Dossiê de avaliação de tecnologia de saúde - Dabigatrana. 2018. 1-130 p.
  27. Pollack CV Jr, Reilly PA, Bernstein R, Dubiel R, Eikelboom J, Glund S, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost* [Internet]. julho de 2015;114(1):198–205. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-03-0192>
  28. Boehringer Ingelheim. Dossiê de avaliação de tecnologia de saúde - Idarucizumabe. 2018. 1-53 p.
  29. Gage BF. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Arch Intern Med* [Internet]. 1996;156(16):1829–36. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.156.16.1829>
  30. Sullivan PW, Arant TW, Ellis SL, Ulrich H. The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2006;24(10):1021–33. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-200624100-00009>
  31. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* [Internet]. maio de 2011;105(5):908–19. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1160/TH11-02-0089>
  32. Cubillos L, Haddad A, Kuznik A, Mould-Quevedo J. Burden of disease from atrial fibrillation in adults from seven countries in Latin America. *Int J Gen Med* [Internet]. 2 de setembro de 2014;7:441–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S62819>
  33. NICE. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. 2012



- [citado 30 de outubro de 2018]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta249>
34. CADTH. Dabigatran etexilate [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. 2013 [citado 30 de outubro de 2018]. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Pradoxaxa-SPAF-RfA\\_July-22-13\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Pradoxaxa-SPAF-RfA_July-22-13_e.pdf)
  35. PBAC. Novel Oral Anticoagulants: Predicted vs actual analysis [Internet]. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. 17 out 2016 [citado 30 de outubro de 2018]. Disponível em: <http://search.health.gov.au/s/search.html?query=Idarucizumab&collection=health&profile=pbs&Submit=>
  36. INFARMED. Relatório de avaliação do pedido de comparticipação de medicamento para uso humano [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. - INFARMED. 2014 [citado 30 de outubro de 2018]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/dabigatran\\_Pradaxa\\_ACO\\_parecernet\\_20140616.pdf/4552fee4-cfb0-4ae3-8935-721edb656797?version=1.0](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/dabigatran_Pradaxa_ACO_parecernet_20140616.pdf/4552fee4-cfb0-4ae3-8935-721edb656797?version=1.0)
  37. CDATH. Idarucizumab foReversing Anticoagulation in Adults Treated with Dabigatran: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness, and Guidelines [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CDATH. 2017 [citado 30 de outubro de 2018]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/idarucizumab-reversing-anticoagulation-adults-treated-dabigatran-review-clinical-effectiveness-cost>
  38. NICE. Reversal of the anticoagulant effect of dabigatran: idarucizumab [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. 2016 [citado 30 de outubro de 2018]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/advice/esnm73/chapter/Key-points-from-the-evidence>
  39. SMC. Idarucizumab (Praxbind®) is accepted for use within NHS Scotland [Internet]. Scottish Medicine Consortium - SMC. 2016 [citado 30 de outubro de 2018]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/idarucizumab-praxbind-fullsubmission-117816/>
  40. INFARMED. Número recorde de medicamentos inovadores em 2016 Infarmed aprova 51 novos medicamentos e seis novos genéricos [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P - INFARMED. 2017 [citado 30 de outubro de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1879176/Comunicado+-+Medicamentos+inovadores/8953c7a2-df59-46ab-b0b7-e183c41b4f57?version=1.0>



## ANEXO I – Bases de dados e estratégia de busca realizada pelo demandante

TABELA 15: BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADOS PELO DEMANDANTE DABIGATRANA.

Fonte	Palavras-chaves	Resultados - Títulos
PUBMED - ECR	("Dabigatran"[Mesh] OR "Dabigatran" OR "pradaxa") AND ((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw])) AND "Atrial Fibrillation" AND ("Warfarin"[Mesh] OR "Coumadin")	209 títulos
PUBMED – RS	("Dabigatran"[Mesh] OR "Dabigatran" OR "pradaxa") AND ((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh])) AND "Atrial Fibrillation" AND ("Warfarin"[Mesh] OR "Coumadin")	230 títulos
LILACS	(Dabigatran)	40 títulos
CRD	(Dabigatran) AND (Warfarin)	10 títulos
COCHRANE	(Dabigatran) AND (Warfarin)	330 títulos

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*; RS: *revisão sistemática*; ECR: *ensaio clínico randomizado*.

TABELA 16: BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADOS PELO DEMANDANTE IDARUCIZUMABE.

Fonte	Palavras-chaves	Resultados - Títulos
PUBMED	("idarucizumab" OR "praxbind")	296 títulos
LILACS	(idarucizumab)	0 títulos
CRD	(idarucizumab) OR (praxbind)	1 título
COCHRANE	(idarucizumab) OR (praxbind)	37 títulos



## ANEXO II – Fluxograma de seleção

FIGURA 12: FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO REALIZADOS PELO DEMANDANTE DABIGATRANA.

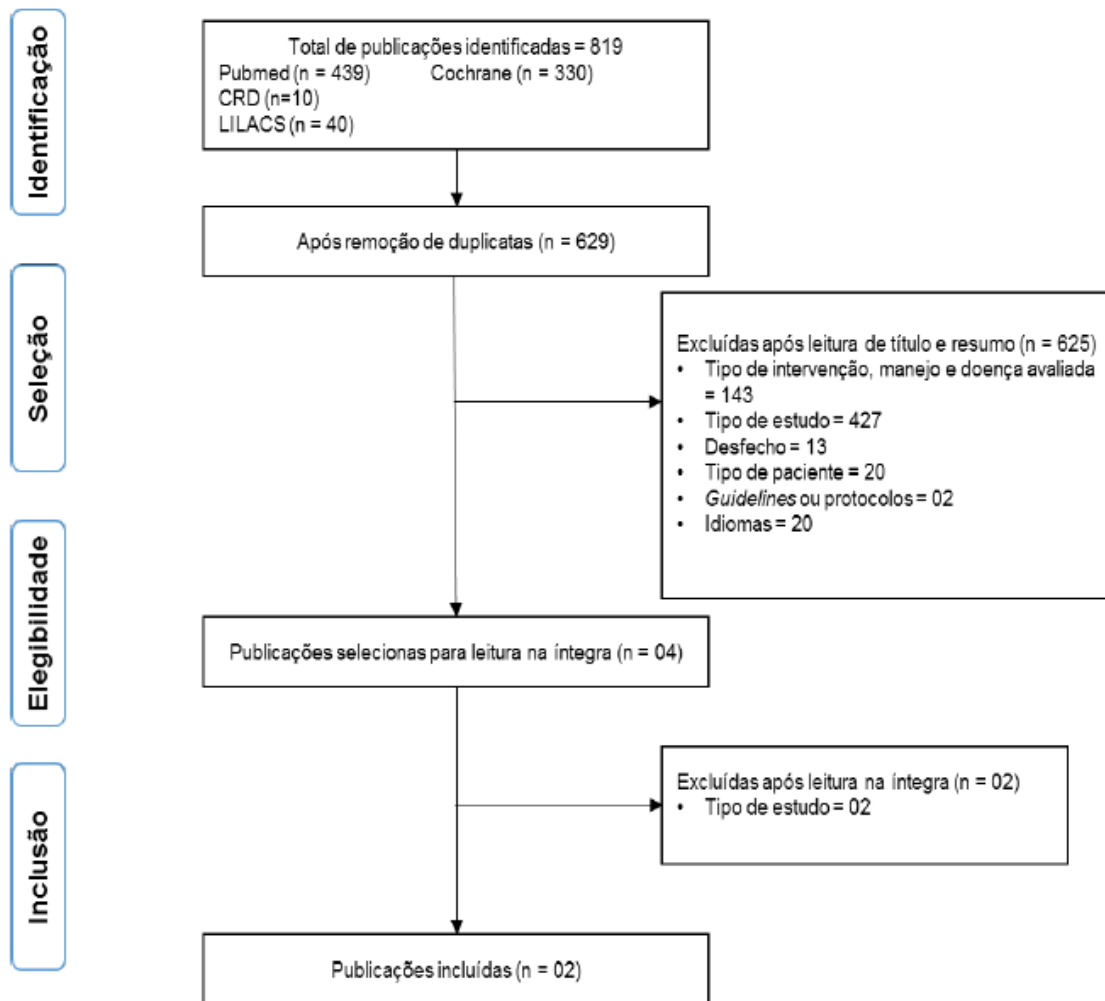






FIGURA 13: FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO REALIZADOS PELO DEMANDANTE IDARUCIZUMABE.

