

## RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO

DCI – Rivaroxabano

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

**Data de indeferimento:** 21/02/2019

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 4.3.1.4 Outros anticoagulantes

**Indicações terapêuticas constantes do RCM:**

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

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

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** - Xarelto, coadministrado com ácido acetilsalicílico (AAS) isoladamente ou com AAS mais clopidogrel ou ticlopidina, é indicado para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos após uma síndrome coronária aguda (SCA) com biomarcadores cardíacos elevados.

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** – Xarelto, coadministrado com ácido acetilsalicílico (AAS) isoladamente ou com AAS mais clopidogrel ou ticlopidina, é indicado para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos após uma síndrome coronária aguda (SCA) com biomarcadores cardíacos elevados.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Não foi submetida evidência adequada que demonstre superioridade ou equivalência terapêutica do rivaroxabano 2,5 mg associado a AAS ou AAS + tienopiridina com os comparadores definidos para a indicação em avaliação.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>O rivaroxabano é um inibidor direto altamente seletivo do fator Xa com biodisponibilidade oral. A inibição do fator Xa interrompe as vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação sanguínea, inibindo tanto a formação de trombina como o desenvolvimento de trombos. O rivaroxabano não inibe a trombina (fator II ativado) e não foram demonstrados efeitos nas plaquetas.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Adequação das apresentações à posologia</b>	<p>Cumprido o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.</p>
<b>Comparadores selecionados</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ácido acetilsalicílico + Clopidogrel</li><li>• Ácido acetilsalicílico + Ticagrelor</li></ul>
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>Foi avaliado o valor terapêutico acrescentado do rivaroxabano na indicação terapêutica “coadministrado com AAS isoladamente ou com AAS mais clopidogrel ou ticlopidina, é indicado para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos após uma SCA com biomarcadores cardíacos elevados</p> <p>Foi avaliado o estudo de fase III ATLAS ACS - 2TIMI 51, dado ser o único estudo submetido com utilização da dosagem de rivaroxabano em análise. A avaliação em análise inclui apenas os doentes com SCA com biomarcadores cardíacos elevados, ou seja, apenas enfarte agudo do miocárdio, sem incluir a angina instável.</p> <p>É de salientar que:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• no estudo ATLAS ACS - 2TIMI 51, 24% dos doentes apresentavam angina instável, não tendo sido submetida qualquer sub-análise dos dados de eficácia ou segurança referente apenas aos doentes com SCA com biomarcadores cardíacos elevados, ou seja, excluindo a angina instável.</li><li>• não foram apresentados dados relativos a estudos de comparação direta adequados para a comparação de rivaroxabano 2,5 mg associado a AAS ou associado a AAS + tienopiridina, subpopulações 1 e 2 respetivamente, com a associação AAS + clopidogrel ou AAS + ticagrelor, em doentes com SCA com biomarcadores cardíacos elevados.</li><li>• não foram apresentados dados relativos a estudos de comparação indireta adequada para utilização na presente avaliação. Este tipo de comparação</li></ul>

não possui a mesma robustez que uma comparação direta, contudo não deixa de ser uma forma de comparação adequada, evitando-se dessa forma que a empresa tenha que realizar estudos de comparação direta entre a terapêutica em avaliação e todos os comparadores.

Adicionalmente, salienta-se que a indicação e a população dos estudos ATLAS ACS – 2 TIMI 51 e do estudo PLATO não apresentam diferenças que impossibilitem a realização de uma meta-análise em rede, situação que é corroborado pelos autores de uma meta-análise em rede realizada e publicada previamente.

Face ao anteriormente exposto, concluiu-se que não foi submetida evidência adequada para avaliar o rivaroxabano 2, 5 mg associado a AAS ou AAS + tienopiridina com os comparadores definidos para a indicação em avaliação.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Estudo ATLAS ACS - 2TIMI 51 24% dos doentes apresentavam angina instável. Não foi submetida pela empresa qualquer sub-análise dos dados de eficácia ou segurança referente apenas aos doentes com SCA com biomarcadores cardíacos elevados, ou seja, excluindo a angina instável.
- A empresa não submeteu qualquer comparação indireta adequada para utilização na presente avaliação.

### **3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:** Não aplicável

### **4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Resumo das características do medicamento
2. Relatório Farmacoterapêutico Xarelto (rivaroxabano). INFARMED IP. 04 de outubro de 2018.
3. Alexander C Fanaroff, MD, Victor Hasselblad, PhD, Matthew T Roe, MD, MHS, Deepak L Bhatt, MD, MPH, Stefan K James, MD, PhD, Ph Gabriel Steg, MD, C Michael Gibson, MD, MS, and E Magnus Ohman, MB, ChB. Antithrombotic Agents for Secondary Prevention after Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int J Cardiol.* 2017; 241: 87–96.
4. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2012 366(1): 9-19.
5. Mega JL, Braunwald E, Mahanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomized, double-blind, phase II trial. *The lancet* 2009, 374: 29-38.
6. Fanaroff AC, Hasselblad V, Ros MT, et al. Antithrombotic Agents for Secondary prevention after Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int J Cardiol* 2017, 241: 87-9