

Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Apixabana, rivoraxabana e dabigatрана para AVC - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
06/10/2015	Profissional de saúde	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Boa 7ª - RESSALTO A IMPORTÂNCIA DO MEDICAMENTO NO QUE DIZ RESPEITO A POSSIBILIDADE DE USO EM RENAIS CRÔNICOS E PACIENTES CIRRÓTICOS	
06/10/2015	Paciente	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Muito ruim 7ª - droga necessária para pacientes com hepatite c	
06/10/2015	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Muito ruim 7ª - um familiar precisa da droga	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
06/10/2015	Profissional de saúde	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Muito ruim 7ª -	
06/10/2015	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Muito ruim 7ª -	
07/10/2015	Profissional de saúde	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Sim, Acredito que a anticoagulação com as referidas drogas reduzirá os gastos do Estado, visto que substituirão o uso da varfarina, a qual exige exames semanais, bem como com frequencia culmina frequentemente com intoxicação, com risco de sangramento elevado e necessidade de internação hospitalar. 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Boa 7ª -	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
07/10/2015	Paciente	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Ruim</p> <p>7ª - TENHO HEPATITE C CRÔNICA, TENHO FAMILIAR RENAL CRÔNICO E NECESSITO DE TODAS AS OPÇÕES DISPONÍVEIS DE TRATAMENTO PARA AUMENTAR AS CHANCES DE CURA.</p>	
07/10/2015	Interessado no tema	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Ruim</p> <p>7ª - tenho amigos com hepatite C que necessitam de toda contribuição e ajuda.</p>	
07/10/2015	Paciente	<p>1ª - Sim, SOU PORTADOR DO HCV, Á 3 ANOS FUI TRANSPLANTADO E ESTAOU NO AGUARDANDO DE MEDICAMENTO PARA ELIMINAR A CARGA VIRAL.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito boa</p> <p>7ª -</p>	
07/10/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Ruim</p> <p>7ª - Tenho familiar com Hepatite C Crônica e ele necessita de todas as opções disponíveis de tratamento para aumentar as chances de cura.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
07/10/2015	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Ruim 7ª - Tenho familiar com Hepatite C Crônica e ele necessita de todas as opções disponíveis de tratamento para aumentar as chances de cura.	
07/10/2015	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Não 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não 6ª - Ruim 7ª - Tenho familiar com Hepatite C Crônica e ele necessita de todas as opções disponíveis de tratamento para aumentar as chances de cura.	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
08/10/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, SÃO PAULO, 08 DE OUTUBRO DE 2015À COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS AO SUSConsulta Pública CONITEC nº 26/2015 referente à proposta de incorporação da associação dos medicamentos veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir indicada para o tratamento de hepatite C crônica causada por infecção pelo genótipo 1 do HCV.Discordando da posição inicial de não incorporação da combinação 3D no SUS explanamos:É conhecida a ausência de estudos comparadores entre os antivirais de ação direta (DAAs) disponíveis atualmente para o tratamento da hepatite C.De acordo com os dados científicos publicados em estudos de fase 3 com 2308 pacientes, sendo 318 exclusivamente cirróticos, podemos ver que as taxas de resposta virológica sustentada de 12 semanas para o esquema contendo veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir são na média 96%. Os detalhes podem ser vistos a seguir:</p> <p>Pacientes naive não cirrótico</p> <ul style="list-style-type: none"> oEstudo SAPPHIRE-I1 (com ribavirina): RVS12 overall de 96% (456/473), GT1a de 95,7% (308/322) e GT1b 98% (148/151) oEstudo PEARL-IV4: GT1a (com ribavirina) RVS12 de 97% (97/100), GT1a (sem ribavirina) 90,2% (185/205) oEstudo PEARL-III4: GT1b (com ribavirina) RVS12 de 99,5% (209/210), GT1b (sem ribavirina) 100% (209/209) <p>Pacientes experimentados de peg-interferon + ribavirina não cirrótico</p> <ul style="list-style-type: none"> oEstudo SAPPHIRE-II2 (com RBV): RVS12 overall de 96,3% (286/297), 96% (166/173) para GT1a e 96,7% (119/123) para GT1b. Aqui observamos taxas superiores a 95% de RVS independente do padrão prévio de resposta ao tratamento com terapia dupla (PEG/RBV) oEstudo PEARL-II3: pacientes GT1b com RVS12 de 100% (91/91) sem RBV e 97,7% (86/88) com RBV, com 100% de RVS independente do padrão de resposta previa ao tratamento com terapia dupla (PEG/RBV). <p>Pacientes naive cirróticos</p> <ul style="list-style-type: none"> oEstudo TURQUOISE-II5 (com RBV): <ul style="list-style-type: none"> oGT1a 12 semanas: RVS12 de 92% (59/64) oGT1a 24 semanas: RVS12 de 93% (53/56) oGT1b 12 semanas: RVS12 de 100% (22/22) oGT1b 24 semanas: RVS12 de 100% (18/18) oEstudo TURQUOISE-III7 (sem RBV) <ul style="list-style-type: none"> oGT1b 12 semanas: RVS12 de 100% (60/60) <p>Pacientes experimentados a PEG/RBV cirróticos</p> <ul style="list-style-type: none"> oEstudo TURQUOISE-II5 <ul style="list-style-type: none"> oPacientes recidivantes <ul style="list-style-type: none"> oGT1a 12 semanas: RVS12 de 93% (14/15) oGT1a 24 semanas: RVS12 de 100% (11/11) oGT1b 12 semanas: RVS12 de 100% (14/14) oGT1b 24 semanas: RVS12 de 100% (10/10) oPacientes parciais <ul style="list-style-type: none"> oGT1a 12 semanas: RVS12 de 100% (11/11) oGT1a 24 semanas: RVS12 de 100% (10/10) oGT1b 12 semanas: RVS12 de 85,7% (6/7) oGT1b 24 semanas: RVS12 de 100% (3/3) oPacientes nulos <ul style="list-style-type: none"> oGT1a 12 semanas: RVS12 de 80% (40/50) oGT1a 24 semanas: RVS12 de 93% (9/42) oGT1b 12 semanas: RVS12 de 100% (25/25) oGT1b 24 semanas: RVS12 de 100% (20/20) <p>Dados de estudo de Vida realCom dados muito semelhantes aos dados já encontrados em estudos pivotais, o estudo AMBER8 mostrou dados de vida real de 159 pacientes que utilizaram veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir. A RVS12 ocorreu em 91% dos pacientes. (10/11 que já apresentaram RVS12).Com esses dados apresentados, podemos afirmar que uma elevada proporção de pacientes HCV GT1 não cirróticos pode alcançar altas taxas de RVS. Do mesmo modo, alguns subgrupos de pacientes podem se beneficiar com a individualização do tratamento (adição de ribavirina, extensão do tratamento para 24 semanas) a fim de garantir um êxito no tratamento. E para os pacientes que tradicionalmente são mais difíceis de tratar (cirróticos), mesmo que alguns dados demonstrem uma resposta satisfatória, e que apresentam características basais adicionais não favoráveis (GT1a nulo de resposta previa, baixa contagem de plaquetas, albumina, etc) a alcançar a RVS, o tratamento individualizado é a melhor opção para obter a RVS</p>	

ção almejada. Nos Guidelines EASL e AASLD a combinação 3D recebeu o mais alto grau de recomendação para tratamento de pacientes cirróticos e não cirróticos, quando comparado às demais terapias (SOF+SIM / SOF+DAC). Quando mencionado o papel da ribavirina, no paciente cirrótico, grupo contemplado no atual PCDT, podemos afirmar que para SOF + DAC a adição de RBV faz diferença, pois encurta o tratamento de 24 semanas para 12 semanas. Já para SOF e SIM o estudo COSMOS com 19 pacientes no braço de cirróticos não mostrou diferença do uso. Isto também não foi observado claramente nos resultados de vida real (estudo TARGET), porém o guideline americano (AASLD) recomenda SOF + SIM para GT1a ou 1b por 24 semanas com/sem RBV (Nível A1) e SOF + DAC 24 semanas para GT1a ou GT1b com/sem RBV (nível B1a). Já o guideline europeu (EASL) recomenda para o paciente cirrótico GT1a ou GT1b SOF + SIM ou SOF + DAC por 12 semanas com RBV ou 24 semanas sem RBV. Segurança e eficácia da combinação em pacientes com transtornos renais A combinação de veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir é atualmente a solução mais segura nesta população, pois não necessita de ajuste de dose. Além disso, o 3D não é excretado pelas vias renais. O estudo RUBY-I9, apresentado no último congresso da sociedade europeia de estudo do fígado (EASL) avaliou a eficácia da combinação 3D nesta população (naive e experimentados). Foram apresentados resultados preliminares, porém promissores de 20 pacientes, onde 12 completaram o tratamento (10 atingiram a RVS4 e 2 a RVS12), ou seja, 100% de RVS nesta importante população. Do total de pacientes, em 13 a ribavirina foi suspensa, porém sem impacto nos resultados da RVS. Referências Consultadas: 1. Bruggmann, P., et al., Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. J Viral Hepat, 2014. 21 Suppl 1: p. 5-33. 2. Feld, J.J., et al., Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med, 2014. 370(17): p. 1594-603. 3. Ferenci, P., et al., ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med, 2014. 370(21): p. 1983-92. 4. Zeuzem, S., et al., Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med, 2014. 370(17): p. 1604-14. 5. Andreone, P., et al., ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterology, 2014. 147(2): p. 359-365 e1. 6. Boordad, F., et al., ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med, 2014. 370(21): p. 1973-82. 7. Feld j, M.C., Trinh R , et al., TURQUOISE-III: Safety and Efficacy of 12-Week Ribavirin-free Treatment for Patients with HCV Genotype 1b and Cirrhosis. 15th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Diseases (ISVHLD) 2015. 8. Pisiak R, J.E., Wawrynomicz M, et al, Efficacy and safety of paritaprevir/r/ombitasvir/dasabuvir ± ribavirin in genotype 1 HCV infected patients treated in real life settings (AMBER study). Viral Hepatitis Congress 2015, 2015. 9. Al, P.P.J.e., Safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir for treating HCV GT1 infection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: The RUBY-I study. 2015.

2ª - Não

3ª - Não

4ª - Não

5ª - Não

6ª - Ruim

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
20/10/2015	Profissional de saúde	<p>7ª - Tenho experiência em ambulatórios de hepatite a 16 anos. temos necessidade da incorporação deste medicamento principalmente para os pacientes renais crônicos.</p> <p>1ª - Sim, vide anexo, por gentileza</p> <p>2ª - Sim, vide anexo no ítem "contribuição relacionada às evidências clínicas", por gentileza.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, vide anexo no ítem "contribuição relacionada às evidências clínicas", por gentileza.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Ruim</p> <p>7ª -</p>	
20/10/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, -Os trabalhos dos NOACs incluem além do AVC a redução de embolia sistêmica como endpoint primário-Os trabalhos de não inferioridade tiveram um "power" adequado para superioridade com Dabigatran 150 e Apixaban-O mais IMPORTANTE e RELEVANTE: TODOS os trials revelam uma redução MUITO significativa de sangramento intracraniano JA justificando seu uso-O TTR da vida real é muito pior que o dos trials controlados</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Boa</p> <p>7ª -</p>	
21/10/2015	Sociedade médica	<p>1ª - Sim, Arquivo em anexo.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, Parecer diverso da recomendação da Conitec, conforme descrito no arquivo anexado ao quesito 6.</p> <p>4ª - Sim, Parecer diverso da recomendação da Conitec, conforme descrito no arquivo anexado ao quesito 6.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª - A SOBRAC entende que a participação de entidades científicas reconhecidamente representativas e que trabalham pelo desenvolvimento e difusão do conhecimento, em todas as discussões da sociedade, é imprescindível.</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
21/10/2015	Sociedade médica	<p>1ª - Sim, Vide anexo.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, Vide anexo do quesito 6.</p> <p>4ª - Sim, Vide anexo do quesito 6.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª - A SOBRAC entende que a participação de entidades científicas reconhecidamente representativas e que trabalham pelo desenvolvimento e difusão do conhecimento, em todas as discussões da sociedade, é imprescindível.</p>	<p>Clique aqui</p>
23/10/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, As taxas de efetividade no tratamento preventivo da embolização arterial na FA são baixas (vide o arquivo anexo do registro dos EUA). Estar fora da faixa terapêutica por mais tempo tem impacto sobre os desfechos clínicos (vide o segundo artigo anexado). Alguns pacientes permanecem mais tempo fora da faixa terapêutica. Estes são facilmente identificáveis pela análise dos exames prévios (TP INR). Estes pacientes devem se beneficiar da troca por um medicamento anticoagulante com perfil mais estável da anticoagulação. concordo que tais medicamentos não devem ser liberado para todos mas apenas para aqueles que apresentam instabilidade terapêutica ou dificuldade na manutenção da estabilidade do tratamento com Varfarina.Outro grupo que certamente se beneficiaria do uso do novos anticoagulantes são os pacientes que apresentam perspectiva no curto e médio prazo de intervenção cirúrgica. Nestes casos, a suspensão da Varfarina envolve maior tempo para normalização e menor risco hemorrágico associado à operação. =Os novos anticoagulantes têm início de ação e cessação da mesma com características muito mais rápidas. Muitos dos pacientes recebendo Varfarina devem ser internados ou mesmo receberem "ponte"com Enoxaparina em função do risco trombótico. É razoável pensar que com os novos anticoagulantes possa haver mais conforto para o paciente e maior economia para o sistema de saúde.</p> <p>2ª - Sim, O arquivo anexo mostra que as consequência (desfechos) em pacientes com Fabricação atrial são tão mais graves e frequentes quanto maior a taxa de tempo fora da faixa terapêutica do INR. Além do impacto sobre os desfechos clínico há impacto sobre os custos relacionados</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Sim. Acho que a recomendação inicial foi muito abrangente e generalizada. Pode fazer sentido para a maioria dos pacientes mas para alguns grupos selecionados (descritos anteriormente) pode haver benefício claro como naqueles com elevadas taxas de não efetividade do tratamento (por exemplo pelo menos 3 valores de INR fora da faixa nos últimos 6 meses, apesar do tratamento com Varfarina) e aqueles com intervenção cirúrgica programada para os próximos dois meses por exemplo.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª -</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
23/10/2015	Empresa	<p>1ª - Sim, Após a revisão da recomendação feita por esta Comissão, verificou-se a necessidade de demonstrar dados os quais podem diminuir a qualidade de tratamento de pacientes usuários de varfarina, anticoagulante consagrado largamente utilizado por mais de 50 anos, bem como ressaltar aspectos científicos dos NOACs (novel oral anticoagulants) que trazem considerável evolução a terapia antitrombótica atual. (1,2) Pacientes com maior risco para eventos tromboticos usualmente apresentam maiores chances de hemorragia como evento adverso (EA) da terapia antitrombótica e embora o benefício proporcionado pelo tratamento habitualmente seja maior do que o risco, os pacientes de alto risco para eventos tromboticos ficam mais vulneráveis a eventos hemorrágicos. A varfarina apresenta um alto risco para eventos hemorrágicos, apesar de sua reconhecida eficácia contra AVC em pacientes com FA. (3) Os NOAC são pelo menos tão efetivos quando a varfarina em relação a prevenção de tromboembolismos em pacientes com FA. (7), e demonstraram significativamente menores taxas de hemorragia intracraniana que o referido antagonista de vitamina K (AVK).(4) Considerando o estudo ARISTOTLE, que observou a apixabana versus varfarina na prevenção de AVC e tromboembolia venosa em FA, foi se definido um desenho de não-inferioridade com o poder estatístico para se avaliar superioridade nos desfechos primários e secundários de eficácia e segurança. Neste caso o desfecho primário de eficácia, AVC e embolia sistêmica, e também o de segurança, sangramento maior, alcançaram superioridade com significância estatística em favor da apixabana versus varfarina sendo que o primeiro apresentou redução de risco relativo da ordem de 21% enquanto o segundo demonstrou 31% de redução. O desfecho de morte por qualquer causa também se mostrou superior em favor da apixabana com redução de risco relativo de 11% estatisticamente significativa.. Por fim, a apixabana demonstrou uma redução estatisticamente significativa de risco relativo de 58% em relação a hemorragia intracraniana em relação a varfarina, desfecho este que se associa a um alto risco de mortalidade. (5) No caso do estudo AVERROES, em que apixabana foi comparada a AAS para prevenção de AVC ou embolia sistêmica, foi elaborado um desenho de superioridade em que apixabana demonstrou-se muito superior ao comparador no desfecho primário de eficácia, AVC ou embolia sistêmica, com redução estatisticamente significativa de risco relativo em 55%, e não inferior ao desfecho primário de segurança definido como sangramento maior. Estes resultados podem ser considerados bastante relevantes para a pratica clinica, uma vez que o AAS é um medicamento considerado muito seguro para a prevenção de AVC em FA, porém pouco eficaz. (6) Fontes: 1. Mekaj Y, Mekaj A, Duci S, Miftari E. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. <i>Thromb J Clin Risk Manag.</i> 2015;11:967–77. 2. Khanwra S, Ahluwalia K. The new factor Xa inhibitor: apixaban. <i>J Pharmacol Pharmacother.</i> 2014;5(1):12–4. 3. Zimmerman LI, Fenelon G, Martinelli-Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga-Filho A. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. <i>Arq Bras Cardiol.</i> 2009;92(6 Suppl.1):1–39. 4. Mitchell S a, Simon T a, Raza S, Jakouloff D, Orme ME, Lockhart I, et al. The Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in Warfarin-Suitable Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Clin Appl Thromb.</i> 2013;19(6):619–31. 5. Granger C, Alexander J, McMurray J, Lopes R, Hylek E, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. <i>N Eng J Med.</i> 2011;365(11):981–926. 6. Connolly S.J. et al, Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation, <i>n engl j med</i> 364;9 nejm.org march 3, 2011. 7. Zoulay L, Dell’aniello S, Simon T a., Renoux C,</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		Suissa S. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: Early effects on ischaemic strokes. Eur Heart J. 2014;35(28):1881–7. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Sim, 5ª - Não 6ª - Ruim 7ª -	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
23/10/2015	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Sim, Prezados Senhores, A Boehringer Ingelheim do Brasil vem respeitosamente por meio desta Consulta Pública nº 29/2015 da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde esclarecer alguns pontos abordados no relatório de recomendação sobre a não incorporação de dabigatrana para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial crônica não valvar recentemente publicado no sítio eletrônico desta Comissão. Considerando todas as evidências favoráveis de eficácia e segurança dos estudos clínicos e de vida real, além dos dados econômicos de dabigatrana, que serão apresentados abaixo, o medicamento dabigatrana deve ter recomendação positiva para incorporação para prevenção de Acidente Vascular Cerebral em pacientes com Fibrilação Atrial crônica não valvar no SUS. Colocamo-nos a inteira disposição desta Comissão para quaisquer esclarecimentos, detalhamentos e apresentações presenciais que se façam necessários. Atenciosamente, Boehringer Ingelheim do Brasil</p> <p>Sessão “1. Resumo Executivo” Página 5 - Afirmação CONITEC: “Apesar de um estudo com dabigatrana (RE-LY) relatar resultado de redução de AVC isquêmico: HR 0,76 (IC 95% 0,60 a 0,98) por ser um estudo de não inferioridade não é possível afirmar superioridade do medicamento. Todos os outros estudos demonstraram semelhança entre os medicamentos em relação ao desfecho em questão.” Sessão “4. Análise da Evidência” Item “Evidência Clínica” Página 16 - Afirmação CONITEC: “Os estudos de não-inferioridade são realizados para avaliar se um medicamento é inferior ou com uma perda aceitável de eficácia (margem de não-inferioridade pré-estabelecida) quando comparado ao tratamento padrão. É aceitável quando o novo tratamento é mais barato, mais fácil de administrar ou menos tóxico do que o tratamento padrão. O seu desenho e interpretação impõe limitações a sua interpretação por modificações nos intervalos de confiança (interpretação não simétrica), número insuficiente de pacientes, variabilidade ou vícios de delineamento e condução do estudo; não sendo o desenho adequado avaliar superioridade de um tratamento.”</p> <p>Esclarecimento Boehringer para ambas as afirmações da CONITEC: Todos os estudos referentes aos novos anticoagulantes no cenário da fibrilação atrial (FA) foram desenhados com a metodologia científica estatística de não inferioridade, que foi utilizada para avaliar se o tratamento com o novo anticoagulante seria comparável ao tratamento tradicional com varfarina. No estudo de não inferioridade parte-se da hipótese que o novo tratamento pode não ser mais eficaz que o padrão-ouro utilizado, porém pode ser preferido por apresentar outras vantagens: maior praticidade na administração do fármaco, maior segurança, ter menos efeitos adversos, menor potencial de interação medicamentosa ou dispensar controle laboratorial frequente. Depois de confirmada a hipótese inicial de não inferioridade (com uma margem pré-estabelecida para aceitabilidade) é possível testar a superioridade como uma abordagem sequencial, desde que planejada durante o desenho do estudo para que se tenha um tamanho amostral adequado e poder estatístico suficiente para realização da análise de superioridade. As metodologias de condução de pesquisa clínica e publicação de resultados mencionadas são padronizadas e normatizadas por diretrizes da Conferência Internacional de Harmonização e Requerimentos Técnicos para Registro de Medicamentos para o Uso Humano, incluindo Boas Práticas Clínicas, documentos dos quais o Brasil é signatário através de sua Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA.</p> <p>1 Dabigatrana é um novo anticoagulante oral que não necessita de controle do tempo de protrombina/razão normalizada internacional - RNI (vantagem prática sobre o tratamento padrão) e que atingiu durante o estudo clínico RE-LY a margem de não inferioridade, que foi</p>	<p>Clique aqui</p>

derivada de uma meta-análise de ensaios de antagonistas da vitamina K em comparação com terapia de controle em pacientes com fibrilação atrial. Depois que a não inferioridade de ambas as doses de dabigatrana foi estabelecida, todos os valores de p subsequentes foram utilizados em ensaios de superioridade bicaudais. Regressão de Cox foi utilizada para calcular os riscos relativos, intervalos de confiança e valores de p, sendo então avaliados em sequência os critérios de superioridade. A dose de dabigatrana 150mg 2 vezes ao dia atingiu a superioridade para a prevenção do acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico relacionado à fibrilação atrial não valvar de forma evidente e estatisticamente significativa (risco relativo - RR, 0,76; intervalo de confiança de 95% [IC 95%], 0,60 para 0,98; $p < 0,001$), sendo o único novo anticoagulante oral a atingir esse resultado. As taxas de AVC hemorrágico foram 0,38% ao ano no grupo varfarina, em comparação com 0,12% ao ano no grupo que recebeu 110mg 2 vezes ao dia de dabigatrana (RR, 0,31; IC 95%, 0,17-0,56; $p < 0,001$) e 0,10% ao ano no grupo que recebeu 150 mg de dabigatrana 2 vezes ao dia (RR, 0,26; IC 95%, 0,14-0,49; $p < 0,001$)^{2,3}. Dessa forma, podemos afirmar que o estudo RE-LY foi desenhado para poder comprovar a superioridade caso a não inferioridade fosse atingida e, portanto, o resultado de superioridade da dabigatrana 150 mg 2 vezes ao dia em relação à varfarina na prevenção do AVC isquêmico é estatística e clinicamente válida. Referências: 1-Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. Br J Clin Pharmacol. 2001;52(3):223-8. Disponível em: <http://www.ich.org/about/organisation-of-ich/coopgroup.html>, Acessado em 22 de Outubro de 2015. 2-Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Eng/ J Med. 2009 Sep 17;361 (12): 1139- 51. 3-Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. N Eng/ J Med. 2010 Nov 4;363(19): 1875-6. Item “Evidência sobre varfarina” Página 18 - Afirmação CONITEC: “Baseado no trabalho de Hart (1994) é possível avaliar a eficácia da varfarina na prevenção de AVC isquêmico, porém este trabalho foi realizado utilizando o modelo de efeitos fixos e preferimos utilizar o modelo de efeitos aleatórios para o cálculo da meta-análise por ser mais conservador.” “Ao analisar os dados observamos tratar-se de uma meta-análise sem heterogeneidade com 6 estudos totalizando 2.900 pacientes estudados com uma RRR (Redução Relativa de Risco) de 60%. Um efeito tão significativo com um total de pacientes pequeno, quando comparado aos estudos atuais, e uma estimativa homogênea é uma forte evidência do benefício da varfarina neste cenário.” Esclarecimento Boehringer: Ao analisar os dados dos ensaios citados com varfarina, verificamos que os 6 estudos totalizaram 4.713 pacientes (AFASAK=1007, SPAF=1330, BAATAF=420, CAFA=378, SPINAF=571, EAFT=1007 - Tabela 1), sendo que todos apresentavam como desfecho primário a prevenção de eventos tromboembólicos relacionados à FA, eram randomizados e duplo-cegos, com exceção do BAATAF. O resultado da meta-análise de Hart e colaboradores (Figura 1) com 2.900 pacientes foi positivo para varfarina quando comparada a placebo, diminuindo de forma significativa a incidência de AVC isquêmico na população com fibrilação atrial. Vale ressaltar que a superioridade nesta meta-análise está relacionada à comparação com placebo, ou seja, sobre nenhum tratamento. Outro ponto a ser levado em consideração é que a maioria dos eventos tromboembólicos ocorreu em pacientes com RNI abaixo da faixa terapêutica recomendada pelas diretrizes mundiais (Figura 2), evidenciando a dificuldade no manejo da varfarina. (Tabelas e figuras constam no documento anexo) Ao somarmos o número de pacientes envolvidos nos estudos dos novos anticoagulantes citados no parecer (RE-LY: 18.113, ROCKET: 14.264, ARISTOTLE: 18.201)

totalizam-se mais de 50.000 indivíduos estudados para o desfecho primário de prevenção de AVC e embolia sistêmica no contexto de fibrilação atrial não valvar, desfecho semelhante ao dos estudos relacionados na meta-análise de Hart e colaboradores com varfarina. Os estudos com os novos anticoagulantes compararam o efeito da terapia tradicional, padrão-ouro, para a prevenção de AVC relacionado à FA não valvar, adicionando vantagens aos pacientes que se apresentavam sob risco elevado de eventos tromboembólicos. Todos foram estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, com exceção do RE-LY, que foi aberto no braço varfarina para o melhor controle dos níveis de RNI, mas cegado para doses de dabigatrana, tendo um comitê de adjudicação dos eventos cegos (PROBE). O acompanhamento dos pacientes foi por aproximadamente 2 anos. A varfarina possui estudos com um número nitidamente menor de pacientes, mesmo considerando a meta-análise de Hart e colaboradores, com acompanhamento máximo de 2,3 anos, que teve ácido acetilsalicílico ou placebo como comparador. Todos os estudos citados com varfarina apresentavam desfechos combinados de eficácia e segurança semelhantes aos estudos com os novos anticoagulantes, a exemplo de AVC isquêmico/embolismo sistêmico ou AVC isquêmico/embolismo sistêmico/hemorragia ou morte vascular/AVC/embolismo sistêmico/infarto do miocárdio/sangramentos. Não caberia na atualidade, um estudo sobre anticoagulação na FA não ter como comparador a varfarina, medicamento já estabelecido e que apresenta resultados positivos e consistentes. A intenção dos estudos com os novos anticoagulantes era demonstrar que medicamentos de uso mais fácil, sem necessidade de monitoração frequente, com menor interação medicamentosa e alimentar, seriam pelo menos não inferiores à varfarina, mantendo os mesmos benefícios, porém com vantagens terapêuticas para o paciente. Esses estudos mostraram que os novos anticoagulantes foram não inferiores à varfarina, com margem de não inferioridade pré-especificada, tendo apenas a dabigatrana demonstrado superioridade no desfecho AVC isquêmico^{4,5}. A meta-análise de Ruff e colaboradores⁶ (Figura 3), publicada em 2014 na renomada revista Lancet, demonstrou de forma expressiva e estatisticamente significativa que na avaliação do desfecho primário (AVC e embolismo sistêmico) os novos anticoagulantes orais (NOACs) apresentaram resultado positivo na diminuição dos eventos versus varfarina (RR 0,81; IC 95% 0,73–0,91), $p > 0,001$). Nesta meta-análise também foi relacionado o estudo ENGAGE AF-TIMI 48 com edoxabana (outro NOAC não mencionado neste parecer) aumentando ainda mais a amostra envolvida. Ressalta-se mais uma vez que em todos os estudos já citados com NOACs o comparador foi a varfarina, padrão-ouro consagrado na prevenção de AVC em FA (Figura 3), o que torna mais evidente o benefício dos NOACs neste cenário. (Tabelas e figuras constam no documento anexo) Em estudos de fase IV, com base em registros mundiais de dados pós-comercialização, dabigatrana é o único novo anticoagulante com dados robustos e confirmação do seu perfil de segurança. Em estudo independente realizado pela Food and Drug Administration (FDA) analisando o banco de dados do Medicare, com mais de 134.000 pacientes, de idade igual ou superior a 65 anos e seguimento de 37.587 pessoas/ano, dabigatrana foi associada à redução do risco de AVC isquêmico, hemorragia intracraniana e morte, quando comparado à varfarina em pacientes com FA não valvar. No geral, os resultados do estudo FDA-Medicare são consistentes e espelham os resultados do estudo RE-LY. O FDA considera dabigatrana um medicamento com perfil de risco favorável, não alterando as recomendações atuais para uso. Estes dados de mundo real, em estudos independentes, são importantes para apoiar a compreensão dos perfis de segurança

de medicamentos aprovados na prática clínica⁷. Referências:1-Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;119:194S–206S.2-Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67.3-Levi M, Hobbs FD, Jacobson AK, et al. Improving antithrombotic management in patients with atrial fibrillation: current status and perspectives. *Semin Thromb Haemost* 2009;35:527–42.4-Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng/ J Med*. 2009 Sep 17;361 (12): 1139- 51. 5-Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Eng/ J Med*. 2010 Nov 4;363(19): 1875-6.6-Ruff CT , Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials.*Lancet* 2014;383:955–62.7-Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2015 Jan 13;131(2):157-64.

Item “Avaliação crítica do estudo RE-LY” Página 19 - Afirmação CONITEC: “O estudo foi randomizado através de uma central telefônica, porém não mascarou se o paciente recebia varfarina ou dabigatrana. Na tentativa de minimizar este viés os desfechos foram avaliados por dois outros pesquisadores mascarados para o tratamento. Aqui devemos considerar o problema que, em ambos os desfechos, há necessidade de suspeita por parte dos médicos que acompanhavam o paciente; pois pode ocorrer que estes valorizassem mais ou menos determinados sintomas de um paciente de acordo com o tratamento que este recebia.”

Esclarecimento Boehringer:O estudo RE-LY foi um estudo clínico multicêntrico e multinacional, randomizado em grupos paralelos de duas doses em regime cego de dabigatrana (110mg e 150mg, 2 vezes ao dia) em comparação com a administração de varfarina em regime aberto a pacientes com fibrilação atrial não valvar, com risco moderado a alto de AVC ou embolia sistêmica. A adjudicação dos eventos clínicos era cega e realizada por um comitê independente. No desenho PROBE - Prospective, Randomized, Open, Blinded Endpoint¹ incluem-se salvaguardas para evitar potenciais vieses, isto é, utiliza-se o mascaramento de todos os desfechos que devem ser, adicionalmente, objetivos, claramente definidos e clinicamente relevantes. Estes desfechos devem ser avaliados por um comitê de adjudicação cego. O estudo é aberto com relação ao braço de tratamento, mas os investigadores, os membros do centro de pesquisa, do comitê científico, do comitê de adjudicação de eventos e o patrocinador permanecem cegos. Somente o DSMB (Data Safety Monitoring Board ou comitê de segurança) tem acesso ao código de randomização e às taxas de eventos observadas em cada tratamento.

Referências:1-Dainesi SM. A metodologia PROBE pode ser considerada uma alternativa aos estudos randomizados duplo-cegos? *Rev. Assoc. Med. Bras.* vol.56 no.2 São Paulo 2010. Página 19 - Afirmação CONITEC: “Quanto aos desfechos, algumas questões devem ser levantadas, pois tem repercussão importante nesta avaliação. Primeiro em relação à definição de evento embólico sistêmico, neste estudo é impossível diferenciar se o evento é embólico ou trombótico; enquanto o primeiro está diretamente ligado à fibrilação atrial o segundo não estaria relacionado à mesma.”

Esclarecimento Boehringer:Dentro do estudo RE-LY, dado descrito na publicação, evento embólico sistêmico foi definido como oclusão vascular aguda de uma extremidade ou órgão, documentado por meio de imagem, cirurgia ou autópsia, relacionado à fibrilação atrial, já que apresentar FA era critério essencial para inclusão no estudo.¹

Apesar de ser possível a ocorrência de eventos trombóticos ao longo do estudo, já que os pacientes apresentavam fatores de risco para eventos cardiovasculares em geral, tais eventos poderiam ocorrer em qualquer braço de tratamento, por ser um estudo randomizado. Assim, este tópico não pode ser considerado como um ponto fraco do estudo. A incidência de eventos embólicos sistêmicos no estudo RE-LY foi para dabigatrana 150 mg e 110mg, 0,11% e 0,12% respectivamente, com risco relativo versus varfarina (IC 95%) para dabigatrana 150mg: 0,67 (0,33-1,36), $p=0,271$ e para dabigatrana 110mg: 0,73 (0,37 - 1,46), $p=0,378$.

1Referências:1-Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Eng J Med. 2009 Sep 17;361 (12): 1139- 51. Página 19 - Afirmação CONITEC: “No que tange ao diagnóstico de AVC existe um outro problema grave, neste caso são contados tanto os eventos isquêmicos como os hemorrágicos.” Esclarecimento Boehringer: No estudo RE-LY bem como nos outros estudos com os novos anticoagulantes, a definição de acidente vascular cerebral foi descrita como evento súbito de déficit focal neurológico consistente com território de artéria cerebral maior, categorizado como isquêmico, hemorrágico ou inespecífico. O desfecho primário de eficácia foi a combinação do AVC total (AVC isquêmico e hemorrágico) e do tromboembolismo sistêmico. No entanto, a separação dos eventos por tipo de AVC também foi descrita e avaliada separadamente, fornecendo ampla análise estatística dos eventos. Na análise dos desfechos isolados, dabigatrana foi o único dos novos anticoagulantes orais a demonstrar superioridade na prevenção do AVC isquêmico e do AVC hemorrágico versus varfarina na dose de 150mg 2x ao dia, com redução de 24% no risco de AVC isquêmico e de 74% no risco de AVC hemorrágico.1,2Referências:1-Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Eng J Med. 2009 Sep 17;361 (12): 1139- 51.2-Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. N Eng J Med. 2010 Nov 4;363(19): 1875-6. Item “Resultados de segurança do estudo RE-LY” Página 20 - Afirmação CONITEC: “No tocante à segurança é necessário lembrar que ensaios clínicos não são a melhor evidência sobre a segurança de medicamentos, porém vale a pena ressaltar alguns dados.” Esclarecimento Boehringer: Os resultados de segurança oriundos dos ensaios clínicos randomizados são validados pelos dados obtidos nos estudos de vida real e farmacovigilância. Os dados do “mundo real” fornecem uma compreensão exata do impacto de um tratamento no gerenciamento de doenças e bem-estar geral do paciente. Desde o lançamento do NOACs para prevenção de AVC em fibrilação atrial, numerosos estudos com evidências de vida real têm sido conduzidos com o objetivo de expandir o conhecimento científico sobre a eficácia e segurança dos NOACs em comparação aos antagonistas da vitamina K (AVKs), durante o atendimento ao paciente de rotina. Esses estudos têm permitido uma melhor compreensão do manejo clínico em longo prazo da dabigatrana em grandes populações, com múltiplas comorbidades, que muitas vezes têm perfis diferentes dos selecionados pelos estudos clínicos controlados randomizados. Sendo o NOAC com maior quantidade de estudos de evidências de “vida real”, dabigatrana vem confirmando seu perfil de segurança, apresentando dados consistentes com seu estudo pivotal, com risco de sangramento igual ou menor que a varfarina. Desde que foi aprovada pelo FDA em 2010 para indicação de prevenção de AVC e tromboembolismo na fibrilação atrial não valvar (SPAF) e em seguida por muitas outras agências regulatórias, dabigatrana vem confirmando na prática clínica os dados derivados do estudo RE-LY. Em maio de 2012, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), através de comunicado oficial, reafirmou o perfil de

segurança e eficácia de dabigatrana na indicação de SPAF, declarando que os dados da experiência real de Pradaxa® seguem confirmando o balanço de risco-benefício positivo do medicamento¹. Em 2013 foi a vez do FDA reafirmar a segurança da dabigatrana através do banco de dados do Mini-Sentinela². O FDA comparou os eventos de sangramento gastrointestinal (SGI) e de hemorragia intracraniana (HIC) entre os novos usuários de dabigatrana e varfarina durante o período de 19/10/2010 a 31/12/2011, através da identificação de pacientes internados ou atendidos em emergências com estes diagnósticos. Estes eventos foram captados pelo banco de dados do programa Mini-Sentinela, que teve como objetivo avaliar se havia aumento de sangramentos com dabigatrana no pós-marketing. Os resultados encontrados indicaram que as taxas de sangramento associadas à dabigatrana não foram superiores as de varfarina, reafirmando os resultados obtidos no RE-LY. Para a população analisada, a incidência* combinada de HIC e SGI foi de 1,8 a 2,6 vezes mais alta no grupo da varfarina. Quando analisado apenas o SGI, a incidência aumentou de 1,6 a 2,2 vezes nos novos usuários de varfarina, assim como a taxa de HIC que também aumentou de 2,1 a 3,0 vezes no mesmo grupo (Tabela 2). (Tabelas e figuras constam no documento anexo) s autores observaram que as taxas de sangramento associado à dabigatrana não foram maiores do que as observadas com uso de varfarina, reafirmando os resultados obtidos no RE-LY. Concluíram que os relatos de sangramentos associados à dabigatrana poderiam ser um exemplo de relatos estimulados, distorcendo a estimativa real de casos de sangramentos de dabigatrana em comparação com varfarina na prática clínica. O FDA ressaltou que a dabigatrana fornece um importante benefício à saúde quando utilizada como orientado em bula. Médicos que prescrevem dabigatrana devem seguir cuidadosamente as recomendações de uso, especialmente em pacientes com função renal comprometida, a fim de reduzir o risco de sangramento. Graham e colaboradores³ conduziram um estudo independente, observacional com mais de mais de 134.000 pacientes novos usuários de dabigatrana e varfarina, com diagnóstico recente de FA não valvar ou flutter, utilizando a base de dados do sistema de seguro de saúde americano Medicare. Comparou-se a segurança e eficácia dos fármacos através da avaliação dos riscos de AVC isquêmico, sangramento intracraniano (SIC), sangramento gastrointestinal (SGI), infarto agudo do miocárdio (IAM), todas as hospitalizações por sangramento e mortalidade. Neste segundo estudo do FDA, 67.494 pacientes em uso de dabigatrana e 273.920 em uso de varfarina, com idade igual ou superior a 65 anos, foram acompanhados de outubro de 2010 a dezembro 2012, com seguimento de 37.587 pessoas/ano, sendo realizados ajustes para diversas variáveis. Dabigatrana foi associada a um menor risco de AVC isquêmico, de sangramento intracraniano e mortalidade comparada à varfarina. Houve aumento de SGI com dabigatrana. As taxas de infarto do miocárdio e de todas as hospitalizações por sangramento foram similares entre dabigatrana e varfarina (Tabela 3). Os níveis de risco foram similares em direção e magnitude aos observados no estudo randomizado RE-LY. (Tabelas e figuras constam no documento anexo) Recentemente, um pôster com dados de segurança de vida real foi apresentado no Congresso Europeu de Cardiologia de 2015. A partir da análise retrospectiva de uma base eletrônica de dados com 35.757 pacientes em uso de anticoagulantes orais na FA não valvar, foi avaliada a ocorrência de sangramento maior ou clinicamente relevante em pacientes internados ou ambulatoriais. Dabigatrana foi o NOAC que mais reduziu (32%; HR: 0,679; IC 95%: 0,586-0,787) de forma significativa o risco de sangramento em comparação à varfarina, seguido de apixabana (25%; HR: 0,747; IC 95%: 0,632-0,883).

Rivaroxabana mostrou risco aumentado de 9% (HR: 1,094; IC 95%: 1,008-1,186) mais sangramentos que varfarina, também com significância estatística⁴. Referências: 1- European Medicines Agency Press release - 25 May: EMA/337406/2012 European Medicines Agency updates patient and prescriber information for Pradaxa.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/05/WC500127771.pdf 2- Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1272-4. 3- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131(2):157-64. 4- Londonam Lin I, Masseria C, Mardekian J, et al. Real-world Bleeding Risk among Non-valvular Atrial Fibrillation Patients Prescribed Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin: Analysis of Electronic Health Records. Poster 6215. ESC Congress 2015 London. Página 20 -

Afirmção CONITEC: “Em relação ao sangramento importante (“major bleeding”) há uma diferença entre dabigatrana e varfarina de 3,11 e 3,36 por 100 pacientes-ano que não atinge significância estatística (p=0,31) e corresponde a um NNH (number need to harm) de 400 contra a varfarina. Quando avaliamos os sangramentos que ameaçam a vida a taxa é de 1,45 e 1,80 por 100 pacientes-ano respectivamente, que é estatisticamente significativa (p=0,04) com NNH de 286 contra a varfarina. Entretanto quando se avalia os sangramentos gastrointestinais os resultados são contra a dabigatrana com taxas de 1,51 com 1,02 por 100 pacientes-ano, atingindo significância estatística (p < 0,001) e com um NNT de 205; vale observar que desde 2012 há um alerta do FDA sobre este problema com um NNT de 139.”

Esclarecimento Boehringer: Os benefícios de dabigatrana sobre a varfarina na prevenção de AVC isquêmico não foram obtidos às custas do aumento de sangramento importante (maior), sendo o risco de sangramento intracraniano acentuadamente reduzido tanto com dabigatrana 110mg 2 vezes ao dia (redução de risco de 70%; IC 95%: 0,30 [0,19-0,45], p <0,001) quanto com dabigatrana 150mg 2 vezes ao dia (redução de risco de 59%; IC 95%: 0,41 [0,28-0,60], p<0,001) em comparação à varfarina. Sendo a hemorragia intracraniana uma das complicações mais temíveis da terapia anticoagulante e de alta taxa de mortalidade, um anticoagulante alternativo que tenha um risco expressivamente menor que o da varfarina seria de grande valor na prática clínica¹⁻³. A taxa de sangramento grave (maior) foi significativamente menor no grupo tratado com dabigatrana 110mg, 2 vezes ao dia (2,92% ao ano; p=0,003) e comparável à varfarina (3,61%) na dose de dabigatrana de 150mg, 2 vezes ao dia (3,40% ao ano; p=0,41)¹⁻³. As taxas de sangramento com risco à vida e sangramento total foram mais baixas com qualquer uma das doses de dabigatrana do que com varfarina (p<0,05 para todas as comparações). Foi observada uma taxa similar de eventos de sangramento gastrointestinal com dabigatrana 110 mg, 2 vezes ao dia, porém mais elevada que varfarina com a dose de dabigatrana 150 mg, 2 vezes ao dia (p=0,001), mas com manutenção do benefício clínico líquido para dabigatrana¹⁻³. Referências: 1- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. 2- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1875-6. 3- Connolly SJ, Wallentin L, Yusuf S. Additional Events in the RE-LY Trial. *N Engl J Med* 2014. DOI: 10.1056/NEJMc14079084. Página 21 -

Afirmção CONITEC: “Neste caso, a taxa é de 0,74 e 0,53 por 100 pacientes-ano com significância estatística (p=0,048) e NNH de 477 contra dabigatrana.

Posteriormente, foi realizada uma meta-análise, com este e mais 6 estudos, que confirmou este efeito com OR de 1,33 (IC95% 1,03 a 1,77)“Esclarecimento Boehringer:Infarto do miocárdio (IM) foi avaliado no RE-LY como um desfecho secundário. A publicação original sofreu uma revisão, onde foram identificados e julgados por um comitê cego de cardiologistas, 32 novos eventos de IM. Vinte e um por cento de todos os infartos do miocárdio ocorreram após término do estudo. Os dados finais apresentados ao FDA estão descritos na Tabela 41,2: (Tabelas e figuras constam no documento anexo) Em uma avaliação não prospectiva ou randomizada publicada por Uchino e colaboradores³, em janeiro de 2012, concluiu-se que dabigatrana aumentava o risco de IM quando testada em diferentes controles. Porém podemos fazer as seguintes considerações:•A taxa de eventos foi muito baixa (menos de 1% ao ano); •O aumento de Risco Relativo foi de 33%, mas o aumento de Risco Absoluto foi de apenas 0,27%;•A meta-análise incluiu somente 07 dos 16 estudos com dabigatrana até então publicados, onde havia doses não aprovadas, diferentes perfis de risco, diferentes comparadores e diferentes indicações terapêuticas;•Apesar da polêmica conclusão, os autores salientaram a redução da mortalidade vascular e o benefício clínico líquido da dabigatrana.Por fim, os autores afirmaram que “desconheciam o mecanismo farmacológico que poderia resultar no aumento do risco de infarto do miocárdio ou síndrome coronariana aguda (SCA) pela dabigatrana.”O autor principal, Dr. Ken Uchino, depois veio a público através do TheHeart.org declarar que houve erro na elaboração da meta-análise por não considerar os dados atualizados do RE-LY e que não há aumento de risco de IAM com dabigatrana⁴.As taxas globais de evento de IM no estudo RE-LY foram baixas e dentro da faixa encontrada em outros estudos nesta área. Fazendo uma análise mais detalhada dos casos de IM no RE-LY, disponível na publicação do Hohnloser e colaboradores⁵ (Circulation, janeiro 2012), na avaliação de outros desfechos relacionados à doença arterial coronariana (DAC), a dabigatrana teve resultados melhores ou comparáveis à varfarina. Pacientes com eventos isquêmicos eram mais velhos, com mais fatores de risco coronarianos e com maior risco de AVC comparados ao restante da população do estudo. Indivíduos com DAC e insuficiência cardíaca pré-existentes tiveram mais infarto durante o tratamento em ambos os braços do estudo, varfarina e dabigatrana.No RE-LY houve redução da mortalidade vascular com a dose de 150mg, 2 vezes ao dia e o benefício clínico líquido da dabigatrana 150mg foi mantido em populações de baixo a alto risco coronariano.Larsen e colaboradores⁶ avaliaram a eficácia e segurança de dabigatrana na prática clínica em um estudo prospectivo que utiliza o registro de pacientes com fibrilação atrial da Dinamarca (Danish Registry of Medicinal Product Statistics). Esta revisão comparou os desfechos entre as duas doses de dabigatrana (n=4978) e varfarina (n=8936). A incidência de IM foi menor para ambas as doses de dabigatrana quando comparadas à varfarina (110mg, RRa: 0.30, IC95%: 0,18-0,49; 150mg, RRa: 0,40, IC95%: 0,21-0,70, onde RRa – Risco relativo ajustado). Recentemente, o FDA completou um novo estudo utilizando a base de dados do Medicare⁷, comparando dabigatrana à varfarina, avaliando o risco de AVC isquêmico, sangramento intracraniano, sangramento gastrointestinal (SGI), infarto do miocárdio (IM) e morte. O novo estudo incluiu informações de mais de 134.000 pacientes virgens de tratamento, com idade igual ou superior a 65 anos, entre 2010 a 2012. O risco de IM foi similar entre dabigatrana e varfarina, mas com redução significativa da mortalidade (Tabela 5). O FDA considera dabigatrana uma medicação com favorável perfil de benefício e não sugere mudanças na bula ou nas recomendações de uso.(Tabelas e figuras constam no documento anexo) Referências:1. Connolly SJ,

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-512. Donnelly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med. 2010;363(19):1875-6.3. Chino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2012;172(5):397-402.4. Dabigatran: New Data on MI and Ischemic Events. Medscape. Jan 09, 2012. Events http://www.medscape.com/viewarticle/756612?topol=15. Johnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. Circulation. 2012;125(5):669-76.6. Arsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. J Am Coll Cardiol. 2013;61(22):2264-73.7. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Circulation. 2015;131(2):157-64.</p>	
		<p>2ª - Sim, o adicionalmente à análise de impacto orçamentário apresentada em "Contribuição relacionada ao impacto orçamentário", foi conduzida uma análise de custo-efetividade com a mesma estrutura do modelo de Markov, os mesmos parâmetros de eficácia, segurança e custos dos eventos da avaliação econômica conduzida por Souza e colaboradores 1, alterando apenas o custo de aquisição de dabigatrana, de varfarina e de seu monitoramento (Tabela 18). Tabelas e figuras constam no documento anexo) A presente análise considerou uma coorte de 1.000 pacientes no horizonte de vida toda (10 anos). Custos e desfechos foram descontados a valor presente a uma taxa de desconto de 5% ao ano, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. As Tabelas 19 e 20 apresentam os resultados de eficácia e os custos totais durante todo o horizonte da análise no cenário conservador e alternativo, respectivamente. Os resultados de custo-efetividade foram expressos em termos de custo incremental por anos de vida e QALY ganhos. (Tabelas e figuras constam no documento anexo) Em ambos os cenários analisados os resultados apresentados mostraram que a dabigatrana possui um custo total superior ao tratamento com varfarina, porém com ganho em termos de sobrevida global e sobrevida ajustada à qualidade. Considerando-se um limite de disposição para pagar equivalente a 1 vez o PIB per capita de 2014 por QALY salvo (R\$ 27.229)2, os resultados mostraram que o uso de dabigatrana foi muito custo-efetivo em comparação ao tratamento com varfarina em ambos os cenários avaliados. Análises de sensibilidade do tipo probabilística foram realizadas para determinar o impacto da incerteza de cada parâmetro incluído no estudo. Todos os custos incluídos nas análises foram variados em ±10%, usando distribuições gama. Para as probabilidades de transição e de eficácia e segurança foram utilizadas distribuições beta. Na análise probabilística foram utilizadas 1.000 simulações de Monte Carlo (2ª ordem) para cada cenário e para cada desfecho. As Figuras 4 e 5 demonstram a grande robustez do modelo econômico. (Tabelas e figuras constam no documento anexo) Com base na Figura 6 e considerando-se um limite de disposição para pagar equivalente a 1 PIB per capita de 2014 por QALY (R\$ 27.229), podemos considerar o medicamento como muito custo-efetivo com probabilidade de 76% para o cenário conservador e 98% para o cenário alternativo. (Tabelas e figuras constam no documento anexo) Conclui-se, portanto, que</p>	<p>Clique aqui</p>

dabigatrana se mostrou muito custo-efetiva em qualquer dos cenários apresentados, pois apresenta maiores ganhos clínicos, com um custo adicional que é justificado pelo benefício em termos de sobrevivência e qualidade de vida proporcionada ao paciente. Referências: 1- Souza CPR, Santoni NB, Melo TG, et al. Cost-effectiveness and cost-utility analyses of dabigatran in patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke and systemic embolism within Brazilian private and public healthcare systems perspective. Value in Health Regional Issues. 2015;8:36-42. 2- IBGE. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Contas Nacionais. PIB per capita. Disponível em: <http://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita.html>, Acesso em 22 de outubro de 2015.

3ª - Sim, Sessão “5. Análise de Impacto Orçamentário” Item “Custo da Varfarina” Página 21 - Afirmação CONITEC: “Um tratamento com varfarina possui dois componentes de custo o valor do medicamento e do exame de RNI (...). Para o cálculo do custo anual deste tratamento adotou-se os pressupostos de que cada paciente receberá 1 comprimido de 5 mg/dia e realizará 20 exames de controle por ano, num total de R\$ 80,17.” Esclarecimento Boehringer: O custo da varfarina deve ser composto por 3 componentes de custos, que são: valor do medicamento, do exame de RNI e também de consultas médicas, pois de nada vale o paciente realizar o RNI e não levá-lo para avaliação médica. O paciente precisa retornar ao consultório médico a cada exame de RNI solicitado, para que seja interpretado de forma adequada e seja realizada mudança na dose, caso necessário. Portanto, deve-se somar ao valor calculado de R\$ 80,17 o valor de R\$ 10,00 por consulta médica (Procedimento SigTap 03.01.01.007-21), que serão 20 por ano, 1 para cada exame de RNI realizado, totalizando o valor de R\$ 280,17. Referências: 1- Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS – SIGTAP: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> Competência 10/2015 Item “Custo da Dabigatrana” Página 22 - Afirmação CONITEC: “O custo da dabigatrana corresponde apenas ao tratamento com o medicamento. Conforme o CMED o preço máximo ao consumidor do comprimido é de R\$ 3,4 o que corresponde a um custo anual de R\$ 2.484,04 considerando a dose de 150 mg 2 x ao dia.” Esclarecimento Boehringer: O custo da dabigatrana que deve ser utilizado na análise de impacto orçamentário é o Preço Fabricante, uma vez que se trata do teto de preço pelo qual um laboratório ou distribuidor de medicamentos pode comercializar no mercado brasileiro um medicamento que produz. Conforme apresentado no Relatório de Recomendação na Sessão “3. A Tecnologia” na página 13, o Preço Fábrica CMED (ICMS 0%) para cada cápsula de Pradaxa – etexilato de dabigatrana, em concentrações de 75, 110 e 150 mg é de R\$ 2,4612,3, correspondendo, portanto, a um custo anual de R\$ 1.796,53 para a dose de 150 mg duas vezes ao dia. Referências: 1- Brasil. Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED e altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. 2- Ministério da Saúde. Anvisa. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Listas de Preços de Medicamentos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Regulacao+de+Mercado/Assunto+de+Interesse/Mercado+de+Medicamentos/Listas+de+Precos+de+Medicamentos+03>, Acesso em 13 de outubro de 2015. 3- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação – Apixabana, rivaroxabana, dabigatrana em pacientes com fibrilação atrial

[Clique aqui](#)

não valvar. Julho/2015.Item “Custo dos Eventos”Página 23 - Afirmação CONITEC: “Quanto à incidência das complicações, iremos resumir a incidência a três grupos: AVE hemorrágicos, sangramento gastrointestinal e que necessita de transfusão. No grupo AVE hemorrágico estão inclusos tanto os eventos AVE hemorrágico e sangramentos intracranianos, apesar de não fazer sentido que o primeiro não esteja contido no segundo estes dois eventos foram tratados como eventos em separados.” Esclarecimento Boehringer: O estudo RE-LY considerou como sangramento intracraniano três manifestações hemorrágicas: AVC hemorrágico, hemorragia subdural e subaracnoide1, 2, não devendo, portanto, somar a ocorrência de AVC hemorrágico com sangramento intracraniano, pois os eventos serão contados em duplicidade.Referências:1-Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361 (12): 1139-51.2-Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med. 2010 Nov 4;363(19): 1875-6.Página 23 - Afirmação CONITEC: “Desta forma no ano de 2012 teríamos 112.357 pacientes que receberiam dabigatrana, nos 2 anos seguintes teríamos mais 3.782 (2013) e 3.954 (2014) pacientes. Considerando que a diferença de custo entre as duas tecnologias é de R\$ 1.986,558, o gasto incremental a cada ano esta resumido na tabela 13 e totalizaria R\$ 238.571.709,89.” Esclarecimento Boehringer:Além das diferenças de custos do tratamento com varfarina e com dabigatrana apresentadas nos esclarecimentos acima, outros pontos devem ser considerados para se obter o impacto mais acurado no orçamento. •Eventos Considerados:Além dos desfechos indicados no Relatório de Recomendação (AVC Isquêmico, AVC hemorrágico, Infarto do Miocárdio, sangramento intestinal), outros desfechos devem ser considerados na análise, como gravidade do evento (fatal ou não fatal), embolismo sistêmico, ataque isquêmico transitório, hemorragia extracraniana, sangramento menor, todos reportados no estudo RE-LY1,2. •Custos dos eventos:Assim como procedimentos complementares foram adicionados ao valor atribuído ao valor médio de internação realizada no SUS para o custo de AVE hemorrágico, conforme apresentado no relatório de recomendação, outros procedimentos devem ser somados aos demais procedimentos principais como diárias em UTI, fisioterapia motora e respiratória, etc.Foi levantado por Souza e colaboradores, por meio de um painel de especialistas na prevenção de AVC em pacientes com fibrilação atrial não valvar e no tratamento do evento tromboembólico, o custo dos eventos relacionados à doença (Tabela 6)3:(Tabelas e figuras constam no documento anexo) •Incidência dos Eventos:As incidências dos desfechos que foram consideradas para a análise de impacto orçamentário são as mesmas utilizadas na análise econômica conduzida por Souza e colaboradores (Tabelas 7 e 8): •Tabelas e figuras constam no documento anexo) •As probabilidades dos pacientes desenvolverem uma incapacidade permanente ou temporária (independente, dependente moderado e totalmente dependente) após um evento para cada esquema de tratamento, assim como a probabilidade de mortalidade em até 90 dias após o evento para cada esquema de tratamento estão apresentadas na Tabela 9. (Tabelas e figuras constam no documento anexo) Os riscos de embolismo sistêmico fatal, hemorragia extracraniana fatal e IAM fatal considerados no modelo foram de 0,46%, 0,03% e 1,11% ao ano, respectivamente. Este risco foi o mesmo para ambos os tratamentos. •Impacto orçamentário por paciente:Considerando a incidência e custos dos eventos acima e a avaliação econômica conduzida por Souza e colaboradores3 com base em um modelo de Markov que

acompanhou pacientes com fibrilação atrial não valvar com risco de eventos clínicos relevantes ao longo do curso natural da doença até o final de sua vida, ajustado para uma coorte de 100 pacientes em cada braço de tratamento-ano, estimou-se o número médio de eventos em 1 ano para essa coorte. Com base no número de eventos obtidos e no custo de cada evento, calculou-se o custo ponderado de cada evento e total por cada paciente por ano (Tabela 10):(Tabelas e figuras constam no documento anexo) Utilizando o custo dos eventos, da medicação e do monitoramento do paciente, podemos estimar o custo total de cada paciente por ano (Tabela 11).(Tabelas e figuras constam no documento anexo) Desta forma, a diferença de custo da substituição do uso de varfarina por dabigatrana seria de R\$1.340,21 por paciente.Considerando ainda, que em caso de incorporação do medicamento do SUS, o medicamento será incluído em Comunicado específico da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos para aplicação de CAP – Coeficiente de Adequação de Preço, o custo anual de aquisição da dabigatrana será menor que o indicado acima (de R\$1.796,53 para R\$ 1.459,32), causando um impacto no orçamento ainda menor (R\$ 1.003, Tabela 12):•••Tabelas e figuras constam no documento anexo)•••População Elegível e Impacto Orçamentário Total:•••Utilizando a projeção de população brasileira para os anos de 2012 a 2016 disponível no DATASUS4 (Tabela 13) e a incidência de pacientes com fibrilação atrial não valvar por faixa etária do estudo de Renoux e colaboradores5 (Tabela 14) obtém-se o número estimado de pacientes com fibrilação atrial (FA) não valvar no Brasil por faixa etária (Tabela 15). Considerando que 30% dos pacientes utilizariam dabigatrana6, temos o número estimado de pacientes no Brasil em uso da nova tecnologia por faixa etária (Tabela 16).•••Tabelas e figuras constam no documento anexo)•••Com a população elegível ao uso de dabigatrana, calculou-se o impacto orçamentário anual total da substituição de varfarina em um cenário mais conservador (sem aplicação de CAP no custo de aquisição de dabigatrana) e em um cenário alternativo (com aplicação de CAP no custo de aquisição de dabigatrana), demonstrado na Tabela 17.(Tabelas e figuras constam no documento anexo) Considerando os valores apresentados na Tabela 17, o impacto no orçamento da substituição de varfarina por dabigatrana por 30% dos pacientes com FA não valvar seria de R\$118.432.966 em um cenário alternativo ou R\$ 158.250.295 em um cenário conservador para 2014 e não R\$ 238.571.709, sendo, portanto, 33,7 a 50,4% menor que o estimado pela CONITEC em seu relatório6.Referências:1-•••onnolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361 (12): 1139-51.2-•••onnolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med. 2010 Nov 4;363(19): 1875-6.3-•••Souza CPR, Santoni NB, Melo TG, et al. Cost-effectiveness and cost-utility analyses of dabigatran in patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke and systemic embolism within Brazilian private and public healthcare systems perspective. Value in Health Regional Issues. 2015;8:36-42.4-•••Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000-2060. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>. Acesso em: 13 de outubro de 2015. 5-•••Renoux C, Patenaude V, Suissa S. Incidence, mortality, and sex differences of non-valvular atrial fibrillation: a population-based study. J Am Heart Assoc. 2014 Nov 3;3(6):e001402. 6-•••Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação – Apixabana, rivaroxabana, dabigatrana em pacientes com fibrilação atrial não valvar. Julho/2015.

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>4ª - Sim, Considerando todas as evidências favoráveis de eficácia e segurança dos estudos clínicos e de vida real, além dos dados econômicos de dabigatrana, apresentadas nas contribuições deste formulário e no documento anexo, o medicamento dabigatrana deve ter recomendação positiva para incorporação para prevenção de Acidente Vascular Cerebral em pacientes com Fibrilação Atrial crônica não valvar no SUS.</p>	<p>Clique aqui</p>
		<p>5ª - Sim, Sessão “6. Recomendação de Incorporação em Outros Países”Página 27 - Afirmação CONITEC: “O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda dabigatrana como uma opção para a prevenção de AVC e embolia sistêmica em pessoas com fibrilação atrial não valvar”Esclarecimento Boehringer:A recomendação favorável ao uso de dabigatrana pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) desde março de 2012 para a prevenção de AVC e eventos tromboembólicos sistêmicos em pacientes com fibrilação atrial não valvar com um ou mais fatores de risco (histórico de AVC, ataque isquêmico transitório ou embolia sistêmica, fração de ejeção ventricular esquerda menor que 40%, insuficiência cardíaca sintomática de classe 2 ou superior na escala New York Association (NYHA), idade igual ou superior a 75 anos, idade igual ou superior a 65 anos com diabetes mellitus, doença arterial coronariana ou hipertensão) foi baseada nos dados de eficácia, segurança e custos, concluindo que dabigatrana representou um importante avanço no tratamento dos pacientes com fibrilação atrial. Cabe adicionar que em junho de 2011, a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) aprovou a utilização de dabigatrana para a prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial não valvar pelo sistema de saúde canadense após avaliar as evidências clínicas e econômicas disponíveis, atestando que havia informações suficientes de eficácia e segurança para que esta tecnologia fosse oferecida para a população. Além destas evidências clínicas, um estudo de custo-efetividade foi submetido pela Boehringer Ingelheim para demonstrar a viabilidade econômica da tecnologia dentro do sistema de saúde, sendo que a avaliação do comitê de experts resultou na recomendação do produto para pacientes que estão em uso de varfarina com falha na manutenção da faixa de tratamento ideal (RNI entre 2 e 3) e para pacientes que apresentam histórico de reações de hipersensibilidade grave à varfarina.O Scottish Medicines Consortium (SMC) também avaliou dabigatrana para a prevenção de AVC e Embolismo Sistêmico em pacientes com Fibrilação Atrial não valvar e publicou suas conclusões sobre os dados de eficácia, segurança e custo-efetividade, recomendando positivamente a incorporação do produto para utilização dentro do sistema nacional de saúde da Escócia em pacientes adultos com FA não valvar, com um ou mais fatores de risco (AVC prévio, ataque isquêmico transitório ou embolismo sistêmico, fração de ejeção ventricular esquerda menor que 40%, insuficiência cardíaca sintomática de classe 2 ou superior na escala NYHA, idade igual ou superior a 75 anos, idade igual ou superior a 65 anos para pacientes com diabetes mellitus, doença coronariana arterial ou hipertensão) com base nas evidências econômicas disponíveis que demonstraram que o investimento nesta tecnologia é racional e tem evidências de ser uma alocação eficaz dos recursos de saúde.Em março de 2013, o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) recomendou a incorporação de dabigatrana para a prevenção de AVC e embolismo sistêmico em pacientes com FA não valvar e risco de moderado a alto para tromboembolismo (com um ou mais fatores de risco: idade igual ou superior a 75 anos, hipertensão, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular esquerda ou histórico de doença arterial coronariana, AVC, ataque isquêmico transitório ou embolismo sistêmico prévios) ao sistema de saúde australiano, baseado</p>	<p>Clique aqui</p>

em uma razão de custo-efetividade aceitável. Além dos países mencionados anteriormente, dabigatrana está incorporada ao sistema de saúde neozelandês desde julho de 2011 para prevenir a ocorrência de AVC e embolia sistêmica em pacientes com fibrilação atrial, assim como em diversos outros países: Alemanha (2011), Áustria (2012), Bélgica (2012), Bulgária (2012), Coreia do Sul (2015), Dinamarca (2011), Eslováquia (2012), Eslovênia (2012), Espanha (2011), Estados Unidos (2010), Estônia, Finlândia, (2012), França (2012), Grécia (2011), Holanda (2012), Hungria, Irlanda (2012), Itália (2012), Japão (2011), Luxemburgo (2012), México (2014), Noruega, Portugal (2011), República Tcheca (2012), Rússia (2012), Suécia (2011) e Taiwan (2012). Sessão “7. Considerações Finais” Página 27 - Afirmação CONITEC: “Dentre as desvantagens destacamos: (...) o uso em duas doses diárias” Esclarecimento Boehringer: A varfarina é altamente eficaz na prevenção do AVC quando os pacientes são bem controlados. Sua eficácia e segurança ficam comprometidas quando não é mantida dentro da estreita faixa terapêutica (RNI entre 2 e 3) onde, abaixo de 2 os pacientes ficam expostos a um risco aumentado de AVC isquêmico, enquanto acima de 3, a um risco aumentado de sangramentos. Os pacientes, portanto, são frequentemente submetidos a diferentes dosagens, que podem levar a confusões ou erros, além de baixa aderência¹. O regime de duas doses fixas da dabigatrana nos pacientes com FA minimiza as flutuações diárias nas concentrações plasmáticas do fármaco e mantém as concentrações mínimas suficientes para impedir o desenvolvimento de trombos ao mesmo tempo em que minimiza o risco de hemorragia devido a pico supraterapêutico². Dentre as possíveis vantagens da posologia de duas tomadas diárias está a maior facilidade no manejo de sangramentos e intercorrências, devido ao término mais rápido de ação determinado pela meia-vida curta³. Referências: 1- Curie KL, Goldstein LB, Albers GW, et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(12):3442-53. 2- Lemens A, Haertter S, Friedman J, et al. Twice daily dosing of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: a pharmacokinetic justification. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(2):195-201. 3- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015. Página 27 - Afirmação CONITEC: “Dentre as desvantagens destacamos: (...) a impossibilidade de controlar seu efeito por testes laboratoriais” Esclarecimento Boehringer: O monitoramento é fundamental para medicamentos com um efeito altamente variável, que precisam ser mantidos em faixa terapêutica restrita para que o benefício terapêutico seja alcançado, como é o caso da varfarina. Visto que apresenta resposta variável à dose e está sujeita a diversas interações com medicamentos e dieta, o controle laboratorial frequente se faz necessário através do controle do RNI, que deve ser mantido entre 2 e 3. Diferente da varfarina, o tratamento com dabigatrana não requer monitorização laboratorial devido ao seu efeito linear e previsível, não afetado pela alimentação e com baixa interação medicamentosa². Durante o estudo RE-LY e nos demais ensaios clínicos de fase III para outras indicações (a exemplo na profilaxia de tromboembolismo venoso [TEV] após cirurgia ortopédica de grande porte e no tratamento e prevenção secundária do TEV), os pacientes no braço dabigatrana não realizaram controle da anticoagulação com base em testes laboratoriais e demonstraram melhor ou semelhante perfil de eficácia e segurança que varfarina³⁻⁷. Especificamente na indicação tratada nesse documento, ou seja, SPAF, o estudo RE-LY demonstrou que

dabigatrana em dose fixa foi segura e eficaz e tem uma relação benefício-risco positiva em todos os subgrupos de pacientes estudados, mesmo que os níveis de concentração variem entre eles. O RE-LY é uma colaboração entre instituições acadêmicas e o patrocinador, incluindo mais de 18.000 pacientes de mais de 900 hospitais/clínicas em mais de 40 países de todo mundo. O estudo avaliou 2 doses fixas de dabigatrana, 110 e 150mg duas vezes ao dia, comparadas à varfarina ajustada (RNI 2-3) para prevenção do AVC e embolismo sistêmico em pacientes com fibrilação atrial não valvar. Os resultados, sem monitoramento laboratorial para o grupo dabigatrana, demonstraram que dabigatrana 150mg duas vezes ao dia é superior à varfarina ($p < 0,0001$) no desfecho primário de eficácia. Além disso, foi demonstrada uma redução altamente significativa de hemorragia intracraniana (a complicação mais devastadora e temida de qualquer terapia anticoagulante) com ambas as doses de dabigatrana em comparação à varfarina ($p < 0,0001$).^{3,8,90} mesmo estudo demonstrou que os preditores mais importantes de eventos não eram testes laboratoriais, mas a idade e função renal, conforme descrito na bula de dabigatrana como fatores a serem levados em consideração para seleção de dose de 110 ou 150mg de dabigatrana para indicação de SPAF.^{8,10} Ainda, em caso de suspeita de superdosagem ou em situações que necessitem de atendimento emergencial pode-se avaliar a atividade anticoagulante da dabigatrana através do TT (Teste de Trombina) e do TTPa (Tempo de tromboplastina parcial ativada). Um resultado normal de TT indica ausência do efeito clínico da dabigatrana, já um resultado acima de 200ng/mL (aproximadamente acima de 65 segundos) após 10-16 horas da última dose indica um maior risco de sangramento. Um TTPa de 2 a 3 vezes maior que o normal, quando coletado logo antes da próxima dose de dabigatrana, está associado a um maior risco de sangramento. O TTPa também pode ser utilizado em duas situações especiais, na pré-cirurgia eletiva, onde o resultado normal confirma a ausência de efeito anticoagulante após a suspensão da droga e na cirurgia de urgência, onde um resultado menor que 80s sinaliza um menor risco de sangramento associado à anticoagulação.^{2,11A}

Boehringer Ingelheim, em pleno alinhamento com os investigadores do estudo RE-LY em relação a não ser necessário monitoramento de anticoagulação de pacientes em uso de dabigatrana, gostaria de reforçar que existe evidência científica forte para as atuais recomendações de uso de dabigatrana conforme os achados do estudo.⁸

Referências: 1- Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2003;349(11):1019-26. 2- Vanryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010;103(6):1116-27. 3- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. 4- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;370(9591):949-56. 5- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5(11):2178-85. 6- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129(7):764-72. 7- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):709-18. 8-

Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 4;63(4):321-8.9-
Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19): 1875-6.10-
Bula de Pradaxa aprovada pela ANVISA em 15/05/201511-
Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015. Página 27 - Afirmação CONITEC: "...Dentre as desvantagens destacamos: (...) a ausência de antídoto..." Esclarecimento Boehringer: A anticoagulação ideal, com foco na fibrilação atrial, é aquela que consegue otimizar a prevenção do AVC isquêmico, reduzindo os riscos de sangramento intracraniano e de extracraniano importantes e como em qualquer tratamento com anticoagulante ou antiplaquetário, o risco de sangramento se faz presente. Vale ressaltar que tanto dabigatrana 110mg quanto 150mg duas vezes ao dia reduziram de forma significativa os sangramentos de difícil controle em comparação à varfarina, como o sangramento que ameaça à vida, o sangramento total e o intracraniano durante o estudo RE-LY (Tabela 21)1. (Tabelas e figuras constam no documento anexo) A farmacocinética previsível da dabigatrana, a meia-vida curta e as duas tomadas diárias facilitam o manejo das intercorrências2. Durante o estudo RE-LY, pacientes que apresentaram sangramento grave (maior) tiveram menor permanência em UTI (dabigatrana 1,6 noites vs 2,7 noites com varfarina, p=0,01) com uma tendência a redução de mortalidade em 30 dias (p=0,052), mesmo com toda experiência descrita na literatura para manejo de sangramentos com varfarina3. Apesar dos resultados positivos de segurança apresentados pelos NOACs há sempre uma preocupação com situações especiais em que a possibilidade de sangramento grave seja brevemente controlada. Um estudo com o reversor de dabigatrana, o RE-VERSE AD, está em andamento e pretende recrutar cerca de 300 pacientes, em mais de 400 centros de 38 países. Seus resultados preliminares foram publicados no *New England Journal Medicine* em junho de 2015. O RE-VERSE AD é um estudo de coorte prospectivo, fase III, aberto, que está avaliando a segurança e a capacidade do idarucizumabe de reverter o efeito anticoagulante da dabigatrana em pacientes com sangramento ativo, que por julgamento médico necessitam de reversão (grupo A) ou em pacientes que precisam de hemostasia completa para realização de procedimentos de emergência (grupo B). Os critérios de inclusão foram escolhidos para espelhar os pacientes de vida real em que o agente reversor deveria ser utilizado. A dose de 5g de idarucizumabe resultou na reversão imediata e completa da anticoagulação por dabigatrana em 88-98% dos pacientes, sendo o tempo médio para a cessação do sangramento no Grupo A menor que 12 horas. A hemostasia intraoperatória foi julgada como "normal" em 92% dos pacientes avaliáveis do grupo B. Não houve efeito pró-trombótico nem problemas de segurança identificados até a data da análise4. Apesar do agente reversor de dabigatrana ainda não estar disponível nem aprovado no Brasil para uso clínico, as recomendações gerais para o manejo de sangramento com dabigatrana estão bem descritas na literatura2,5. O perfil positivo de eficácia e segurança tem sido confirmado em estudos independentes de vida real, a exemplo o do FDA com base no Medicare6, que com mais de 134.000 pacientes reafirmou os resultados de eficácia e segurança encontrados no RE-LY, em cenário clínico em que o agente reversor ainda não estava

disponível. Cabe ressaltar que o idarucizumabe teve seu uso aprovado pelo FDA em 16 de outubro de 2015. 7 Referências: 1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51. 2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2015;17(10):1160-71. 3. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. Circulation. 2013;128(21):2325-32. 4. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med. 2015;373(6):511-20. 5. Siegel DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. Eur Heart J. 2013;34(7):489-498. 6. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Circulation. 2015;131(2):157-64. 7. Food and Drug Administration. Praxbind Approval History. Disponível em: <http://www.drugs.com/history/praxbind.html>, Acesso em 21 de outubro de 2015. Página 27 - Afirmação CONITEC: "Em relação a Dabigatrana os efeitos gastrointestinais impossibilitam o em uso em uma parcela dos pacientes" Esclarecimento Boehringer: Conforme demonstrado em estudos clínicos^{1,2} e observacionais de vida real³, a dabigatrana tem um perfil de segurança favorável, com uma razão de benefício-risco positiva, embasado na redução significativa de eventos graves (ex. AVC isquêmico, sangramento intracraniano e mais especificamente AVC hemorrágico) quando comparada à varfarina¹⁻³. Como toda medicação, dabigatrana possui um perfil de eventos adversos conforme descrito em bula⁴. No caso, o evento adverso dispepsia, não impediu que a maioria dos pacientes se beneficiasse da superioridade em eficácia e segurança de dabigatrana comparado à varfarina¹⁻³. Além disso, dispepsia é um grupo de sintomas que não coloca a vida em risco dos poucos pacientes que são afetados. A bula descreve medidas simples que podem ser adotadas para redução desses sintomas, como a ingestão da medicação com água e alimentos e/ou uso de inibidor de bomba de prótons, se necessário⁴. Referências: 1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12): 1139-51. 2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med. 2010 Nov 4;363(19): 1875-6. 3. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Circulation. 2015;131(2):157-64. 4. Bula de Pradaxa aprovada pela ANVISA em 15/05/2015

6ª - Regular

7ª -

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
26/10/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, O relatório da CONITEC afirma que todos os NOACs (Novos Anticoagulantes Orais) não demonstraram superioridade à varfarina. Esclarecimento deve ser feito, de que é os estudos tinham poder de demonstrar superioridade, em análise hierarquizada, ou seja, após provar não inferioridade, de acordo com o desenho dos estudos e a análise estatística é possível demonstrar superioridade. Trata-se de uma perspectiva aceita universalmente por autoridades regulatórias, inclusive a ANVISA e sua Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) levam em consideração tal análise para determinar que uma medicação seja mais cara que a anterior, por incremento tecnológico, com melhores resultados clínicos. Foi o caso de todos os NOACs no quesito segurança, por superioridade na redução de AVCs do tipo hemorrágico, quando comparados à varfarina. Dabigatrana, além disso, demonstrou redução do AVC isquêmico, superior à varfarina no estudo RE-LY.1-4 Outro fato no tratamento anticoagulante que deve ser levado em conta é a monitorização o tempo que o paciente permanece dentro da faixa terapêutica de INR em uso de varfarina. Nos estudos clínicos o TTR (tempo na faixa terapêutica) de varfarina, foi muito bem controlado, tornando-se o comparador com uma excelência que não se vê no dia-a-dia, principalmente em países emergentes como o Brasil. Exemplo foi o estudo RE-LY em que o TTR da varfarina ficou em 64%.1 Nos Estados Unidos da América, onde existe registro de dados clínicos com acurácia e o controle do TTR fora de estudos clínicos se aproxima de 60%, foram estudados os desfechos de eficácia e segurança de varfarina comparado a dabigatrana em mais de 200 mil pacientes, reforçando a superioridade de eficácia e segurança de dabigatrana com uma redução significativa de mortalidade vs. varfarina.5-91-2 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Eng J Med. 2009 Sep 17;361 (12): 1139- 51.2-2 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. N Eng/ J Med. 2010 Nov 4;363(19): 1875-6.3-3 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Eng J Med. 2011 Sep 8;365(10):883-91.4-4 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Eng J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.5-5 Graham DJ, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Circulation 2015;131:157-164.6-6 Seeger JD, et al. Safety and Effectiveness of Dabigatran and Warfarin in Routine Care of Patients with Atrial Fibrillation. Presented at AHA 2014.7-7 Villines TC, et al. A Comparison of the Safety and Effectiveness of Dabigatran and Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Enrolled in a Large Healthcare System. Presented at AHA 2014.8-8 Larsen TB, et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. Am J Med 2014;127:650-656.9-9 Larsen TB, et al. Myocardial ischemic events in `real world` patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. Am J Med 2014;127:329-336.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Em lista não exaustiva, podemos mencionar países como Canadá, Reino Unido e Austrália que avaliaram positivamente a entrada de tecnologia dos NOACs, por redução de custos e melhoria dos desfechos de saúde. O Brasil ao se posicionar contrário a incorporação de uma tecnologia que trouxe uma evolução 50 anos após a varfarina, estaria na contramão do que o mundo tem feito em relação a evolução na prevenção e</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>redução de danos na doença cardiovascular, a principal causa de mortes no Brasil e no mundo.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Muito ruim</p> <p>7ª - O documento contém uma falha grave na análise técnica de eficácia, segurança e fármaco-econômica. A decisão final da CONITEC não pode ser baseada em uma análise tecnicamente errada. Baseado em análises de vários países, com respeitadas autoridades de análise de novas tecnologias que já adotaram, fica nítido que em médio e longo-prazo, certamente que a nova tecnologia dos NOACs é dominante. Já uma decisão contrária, e principalmente, baseada em erros de análise metodológica nos envergonhará futuramente.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
26/10/2015	Empresa	<p>1ª - Sim, POR FAVOR DIRIJA-SE AO CAMPO 10</p> <p>2ª - Sim, POR FAVOR LEIA O CAMPO 10</p> <p>3ª - Sim, por favor ir ao CAMPO 10</p> <p>4ª - Sim, No resumo executivo E possível sim comprovar a redução de AVC ISQUEMICO com dabigatrana uma vez que tratou-se de evento pre especificado e devidamente hierarquizado o que permite afirmar que Dabigatrana reduz significativamente a taxa de AVC isquêmico quando comparado a varfarina</p> <p>5ª - Sim, Os presentes estudos se constituíram de uma verdadeira mudança de paradigma na prevenção do AVC isquêmico . Termou um grave cenário de saúde pública quando identificamos mais de 2.000.000 (população estimada de pacientes com fibrilação atrial. Ressalte-se que a Hipertensão arterial não controlada é o principal fator de risco associado à fibrilação atrial dentro de um cenário onde a população envelhece e portanto fica progressivamente mais vulnerável à incidência do FA.Estima-se que pelo menos 50.000 AVCs por ano seja decorrentes de eventos embólicos decorrentes da fibrilação atrial.É fato a varfarina trouxe notáveis avanços na prevenção de AVC NA FA E POR MAIS DE 40 anos foi o único medicamento disponível.É de baixo custo e pode ser utilizado pela maioria dos pacientes portadores de FA.Entretanto como bem diz o texto elevam significativamente as taxas de sangramento intracraniano, tem um grande potencial de causar taxas inaceitáveis de interação alimentar e com outros medicamentos.Além disso que apenas uma pequena porcentagem de pacientes conseguiram permanecer com o RNI na faixa. Dados de Samsa e cols apontam para uma baixa taxa de controle em pacientes na atenção primária.Em levantamento feito no hospital universitario uma PUCR há 6 anos revelou que apenas 20 % que recebiam varfarina estavam com o rni na faixa terapêutica entre 2 e 3 e portanto NÃO SE ENCONTRAVAM PROTEGIDOS .Além disso ressalte-se para o inconveniente de dosagens plasmáticas do RNI num sistema onde a atenção primária sofre graves problemas .Dessa forma a vinda dos novos anticoagulantes vieram com 2 propostas :eEm primeiro lugar mostram-se mais seguros que Varfarina.O estudo ARISTOTLE mostrou uma redução na taxa de sangramento intracraniano na ordem de 31% quando comparado à Varfarina, o mesmo tendo sido verificado com Dabigatrana cujo redução de 69 % (altamente significativo) para apenas citar como exemplos.Além do que tanto Apixabana e Dabigatrana reduziram a mortalidade por desfechos compostos sendo que dabigatrana reduziu a mortalidade cardiovascular em 15% e apixabana a mortalidade global em 11%.Rivaroxabana foi não inferior porém também foi mais segura na redução de sangramento intracraniano .Dessa forma e numa perspectiva epidemiológica o uso da novos anticoagulantes poderiam prevenir a ocorrência de sangramento intracraniano em milhares de pacientes portadores de FA quando comparados à varfarina . Além do que Dabigatrana nas doses de 150 mg e Apixabana 5mg ambas em duas tomadas ao dia poderiam prevenir milhares de mortes além de dabigatrana poderia reduzir significativamente a taxa de AVC isquêmico nessa população. Dessa maneira esses 3 medicamentos foram aprovados e disponibilizados pelo sistema de governo para uso clínico não somente no Reino Unido mas também em outros países com sistemas de saúde semelhantes ao Brasil como Canadá e Espanha. Ressalte-se que fica evidente a nítida relação de custo benefício consideando-se o custo do AVC direto e indireto . Entretanto o relator não traz a discussão os custos intangíveis que é o custo social e familiar daqueles que tem um caso de AVC em sua família .Esclareço ainda</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>que tal segurança e eficacia deram-se dentro do melhor cenario do uso da Varfarina onde em estudos clinico bem conduzidos essas taxas foram acima de 60 % nos estudos ARISTOTLE E RE-LY.Sabemos entretanto que esses dados não espelham a vida real onde o controle do RNI nos serviços nã especializados não ultrapassa 20 %.Em outras palavras NÃO ESTAMOS PREVENINDO O AVC decorrente da FA.Finalmente ao olhar os dados de vida real observamos que os mesmos refltem os mesmos achados dos estudos clinicos particularmente os dados de dabigatrana onde se tem maior experiencia com mais de 200.000 casos aculmados seguidos de dados de vida real de apixabana e rivaroxabana.Dentro do presente cenario pergunto : Como não disponibilizar tais medicamentos `a população geral ???Mais uma vez o SUS deixa de oferecer fármacos mais eficazes e seguros para a prevenção de AVC na FA.Sensível aos custos dos novos medicamentos e considerando-se o desfinanciamento do SUS considero obvia a importancia da hierarquização ,ou seja disponibilizar no sistem `aqueles individuos que não conseguem manter o RNI na faixa terapeutica o que já seria UM GRANDE AVANÇO na proteção `a população portadora de FA com escores de CHADS-VASC maior ou igual a 1.As proprias diretrizes europeias para prevenção de AVC na FA RECOMENDAM O USO PREFERENCIAL DOS NOVOS ANTICOAGULANTES dada a maior segurança e eficacia destes fármacos.Dessa forma sugiro aos Srs revisores que por favor se debrucem sobre os dados acima descritos a fim de rever sus posições que mais uma vez trazem o Brasil `a condição de país da doença . Não consegui inserir a referencia bibliograficaPOR FAVOR LEIAM APENAS UMA : Ruff C e cols THE LANCET VOLUME 383,p 955-962 , 15 march 2014</p> <p>6ª - Ruim</p> <p>7ª - As diretrizes não comentam os dados redigidos no item 10.Provavelmente não foram acessorados por técnico da área , o que veio por trazer um documento incompleto ,parcial e prvement redigidos por técnicos desconhecedores do problema.</p>	
26/10/2015	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Não</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, A Bayer S.A. vem, respeitosamente, por meio do documento em anexo, contribuir com a Consulta Pública da CONITEC/SCTIE nº 29/2015, iniciada em 6 de outubro de 2015 com término em 26 de outubro de 2015.No presente documento faremos nossas considerações referentes às avaliações apresentadas no Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, sobre a proposta de incorporação no SUS dos medicamentos apixabana, rivaroxabana e dabigatrana em pacientes com fibrilação atrial crônica não valvar.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª -</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
26/10/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Não aceitei a argumentação de que os estudos não apresentaram dados de superioridade. Foram desenhados para não infeiroridade mas com testes estatísticos hieraquizados para superioridade. A conclusão da CONITEC é errônea e pode prejudicar gravemente os pacientes brasileiros</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Discordo da recomendação da CONITEC</p> <p>5ª - Sim, Evidências clínicas mal interpretadas pela conitec. Não aceitei a argumentação de que os estudos não apresentaram dados de superioridade. Foram desenhados para não infeiroridade mas com testes estatísticos hieraquizados para superioridade. A conclusão da CONITEC é errônea e pode prejudicar gravemente os pacientes brasileiros</p> <p>6ª - Muito ruim</p> <p>7ª -</p>	<p>Clique aqui</p>
26/10/2015	Sociedade médica	<p>1ª - Sim, FAVOR VERIFICAR DOCUMENTO ANEXO. MANIFESTAÇÃO DA SOCIEDADE. REFERENCIAS E EVIDENCIAS CIENTIFICAS TODAS RELACIONADAS.</p> <p>2ª - Sim, VER UM DOS ARTIGOS ENUMERADOS NO NOSSO DOC PRINCIPAL. REFERENCIAS TODAS DETALHADAS NO DOC PRINCIPAL. ACIMA.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Regular</p> <p>7ª -</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
26/10/2015	Profissional de saúde	<p>1ª - Sim, Considerando a superioridade de dabigatrana 150 mg em relação à varfarina, pelo menos 25.000 AVCs/ ano deixam de ser prevenidos com a indisponibilidade dessa medicação. Não se pode negligenciar que este medicamento é superior à varfarina em eficácia na prevenção do AVC isquêmico. Diretrizes de tratamento internacionais recomendam o uso de dabigatrana 150 mg para pacientes que tiveram um AVC em uso de varfarina ou outro anticoagulante, já que dabigatrana 150 mg é o único que mostrou superioridade à varfarina na prevenção do AVC isquêmico. Além disso, todos os novos anticoagulantes mostraram-se mais seguros que a varfarina na incidência de AVC hemorrágico e sangramento intracraniano, o que é absolutamente desejável no tratamento anticoagulante.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Com os dados já referidos na seção de evidências clínicas, eu, como neurologista vascular, com atendimento público e privado, gostaria de recomendar que a CONITEC considerasse a incorporação do único anticoagulante superior à varfarina na prevenção do AVC isquêmico em pacientes com FA. O benefício de 25% a mais de prevenção é inquestionável pelos dados de estudos clínicos e estudos de vida real.</p> <p>5ª - Não</p> <p>6ª - Ruim</p> <p>7ª - Muitos conceitos metodológicos sobre os estudos dos novos anticoagulantes foram colocados de maneira equivocada no documento e o benefício da superioridade de dabigatrana na prevenção de AVC isquêmico em pacientes com FA não foi considerada da maneira ética e baseada em evidências, como deveria ser. Os argumentos utilizados para justificar a não incorporação não são plausíveis do ponto de vista da literatura e da prática clínica.</p>	