

Relatório de **recomendação**

Julho de 2020

M E D I C A M E N T O

Dabigatrana para prevenção do acidente cerebral vascular em pacientes acima de 60 anos com fibrilação atrial não valvar que não conseguem permanecer na faixa terapêutica de razão normalizada internacional com varfarina e idarucizumabe para reversão do efeito anticoagulante da dabigatrana

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir

critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população[1].

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1 - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Condução elétrica durante ritmo sinusal e atrial fibrilação.	13
Figura 2. O papel da trombina catalisa a conversão dos fatores V, VIII e XI em suas formas ativadas e a conversão de fibrinogênio em fibrina e fator XIII em XIIIa.....	21
Figura 3. Idarucizumabe e dabigatran no contexto do processo hemostático.....	24
Figura 4. Avaliação do risco de viés do estudo incluído seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, Risk of Bias 1.0.	39
Figura 5. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, Risk of Bias 1.0.	40
Figura 6. Gráfico de dispersão para as simulações m da análise de sensibilidade probabilística.	72
Figura 7. Curva de aceitabilidade de dabigatrana em comparação com varfarina análise de sensibilidade probabilística.	72
Figura 8. Fluxograma do processo de seleção de estudos na revisão sistemática de dabigatrana.	91
Figura 9. Fluxograma do processo de seleção de estudos na revisão sistemática de idarucizumabe.	91
Figura 10. Fluxograma da seleção de estudos incluídos para dabigatrana no relatório pela Secretária-Executiva da Conitec.	95
Figura 11. Fluxograma da seleção de estudos incluídos para idarucizumabe no relatório pela Secretária-Executiva da Conitec.	96

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Definição simplificada da fibrilação atrial.	15
Quadro 2. Escore de CHADS2 utilizado para avaliação de risco para fenômenos tromboembólicos em pacientes portadores de fibrilação atrial.....	17
Quadro 3. Escore de CHA2DS2-VASC utilizado para avaliação de risco para fenômenos tromboembólicos em pacientes portadores de fibrilação atrial.....	17
Quadro 4. Indicações terapêuticas de acordo com o escore de CHA2DS2-VASC.	18
Quadro 5. Recomendações para o uso de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes na fibrilação atrial.....	19
Quadro 6. Regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos.....	23
Quadro 7. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.....	25
Quadro 8. Considerações sobre os estudos apresentados pelo demandante e pela SE da Conitec.....	32
Quadro 9. Resumo da evidência considerada no relatório.	41
Quadro 10. Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema GRADE realizada pelo demandante.	53
Quadro 11. Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema GRADE para dabigatrana.....	55
Quadro 12. Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema GRADE para idarucizumabe.	65
Quadro 13. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	67
Quadro 14. Custos diretos utilizados na aquisição dos medicamentos no caso base do modelo.	73
Quadro 15. Plataforma de buscas e estratégia utilizadas pela SE da Conitec para a dabigatrana.	92
Quadro 16. Plataforma de buscas e estratégia utilizadas pela SE da Conitec para idarucizumabe.....	94
Quadro 17. Qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos no relatório pela escala de Newcastle-Ottawa.	97

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e outcomes [desfecho]) estruturada e elaborada pelo demandante. .	26
Tabela 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e outcomes [desfecho]) estruturada e elaborada pelo demandante. .	27
Tabela 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e outcomes [desfecho]) estruturada e elaborada pela SE da Conitec. .	29
Tabela 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e outcomes [desfecho]) estruturada e elaborada pela SE da Conitec. .	29
Tabela 5 Resultados da análise de custo-efetividade e custo-utilidade no caso base.	70
Tabela 6. População-alvo distribuída pela participação de mercado prevista.	74
Tabela 7. Custos totais e impacto incremental.	75
Tabela 8. Impacto incremental com aquisição de anticoagulantes e monitoramento de relação normatizada internacional.....	75
Tabela 9. Impacto incremental com eventos clínicos anuais.	75
Tabela 10. Custos totais e impacto incremental considerando uma população ampla.....	75
Tabela 11. Estratégias e plataformas de busca do demandante para dabigatrana.	89
Tabela 12. Estratégias e plataformas de busca do demandante para idarucizumabe.....	90

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	9
3.	RESUMO EXECUTIVO	10
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA	13
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	13
4.2	Classificação e diagnóstico	15
4.3	Tratamento recomendado	18
5.	CONDIÇÃO CLÍNICA	20
5.1	Dabigatrana	20
5.1.1	Farmacodinâmica	20
5.1.2	Ficha técnica.....	21
5.2	Idarucizumabe.....	23
5.2.1	Farmacodinâmica	23
5.2.2	Ficha técnica.....	24
5.3	Preços para incorporação.....	25
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	26
6.1	Métodos apresentado pelo demandante.....	26
6.1.1	Dabigatrana	27
6.1.2	Idarucizumabe.....	28
6.2	Métodos apresentado pela Secretária-Executiva (SE) da Conitec.	28
6.2.1	Dabigatrana	29
6.2.1.1	Critérios de inclusão	30
6.2.1.2	Critérios de exclusão	30
6.2.1.3	Coletados de dados e triagem	30
6.2.1.4	Resultados da revisão sistematizada.....	30
6.2.2	Idarucizumabe.....	30
6.2.2.1	Critério de inclusão	30
6.2.2.2	Critério de exclusão.....	31
6.2.2.3	Coleta de dados e triagem.....	31
6.2.2.4	Resultados da revisão sistematizada conjunta para dabigatrana e idarucizumabe	31
6.3	Evidências consideradas no relatório por ambas as buscas.....	31
6.4	Características dos estudos incluídos no relatório	34



6.4.1	Dabigatrana	34
6.4.1.1	Ensaio clínico randomizado	34
6.4.1.2	Estudo de observacionais	35
6.4.2	Idarucizumabe.....	36
6.4.2.1	Estudos observacionais	36
6.5	Avaliação da qualidade do relato e risco de viés	38
6.5.1	Ensaio clínico.....	38
6.5.2	Estudos observacionais	40
6.6	Resumo das evidências incluídas no relatório	40
6.7	Evidência clínicas dos estudos incluídos no relatório	43
6.6.1	Dabigatrana	43
6.6.1.2	Acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica	43
6.6.1.3	Infarto do miocárdio	44
6.6.1.4	Embolia pulmonar.....	44
6.6.1.5	Hospitalizações	44
6.6.1.6	Mortalidade	44
6.6.1.7	Sangramento.....	45
6.6.1.8	Eventos adversos	46
6.6.2	Idarucizumabe.....	46
6.6.2.1	Reversão da dabigatrana.....	46
6.6.2.2	Concentrações da dabigatrana e idarucizumabe	47
6.6.2.3	Sangramento.....	47
6.6.2.4	Mortalidade	48
6.6.2.5	Eventos trombóticos	49
6.6.2.6	Adequação do uso de idarucizumabe.....	50
6.6.2.7	Eventos adversos	50
6.8	Limitações	51
6.9	Avaliação da qualidade da evidência	52
6.9.1	Avaliação da qualidade da evidência realizada pelo demandante	52
6.9.2	Avaliação da qualidade da evidência realizada pela Secretaria-Executiva da Conitec da dabigatrana	53
6.9.3	Avaliação da qualidade da evidência realizada pela Secretaria-Executiva da Conitec do idarucizumabe.....	64
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	67
7.1	Apresentação do modelo de avaliação econômica	67
7.2	Análise de sensibilidade determinística	70
7.3	Análise de sensibilidade probabilística.....	71
7.4	Limitações	72



8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	73
8.1	Apresentação do modelo de impacto orçamentário	73
8.2	Análise de sensibilidade determinística	76
8.3	Limitações	77
9.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	77
9.1	Dabigatrana	77
9.2	Idarucizumabe	78
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	79
11.	IMPLEMENTAÇÃO	79
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	80
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	82
14.	REFERÊNCIAS	82
ANEXOS	88



1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 26/11/2019 pela empresa Boehringer-Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e análise de impacto orçamentário dos medicamentos Dabigatrana (Pradaxa®) para prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes acima de 60 anos com fibrilação atrial não valvar, que não conseguem permanecer na faixa terapêutica de relação normatizada internacional (RNI) com varfarina (RNI <2 ou >3) e de seu agente reversor Idarucizumabe (Praxbind®), visando avaliar a incorporação dos medicamentos no Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Etxilato de dabigatrana (Pradaxa®) e idarucizumabe (Praxbind®).

Indicações: Etxilato de dabigatrana é indicado para prevenção do acidente vascular cerebral (AVC), embolia sistêmica e redução do risco de morte em pacientes com fibrilação atrial não valvar (FANV). Idarucizumabe é indicado para pacientes tratados com etxilato de dabigatrana e deve ser utilizado somente em situações específicas em que se faz necessária uma reversão rápida dos efeitos anticoagulantes (cirurgias ou procedimentos de emergência e em casos de sangramento não controlado ou com risco à vida).

Demandante: Boehringer-Ingelheim.

Introdução: A fibrilação atrial (FA) é uma doença crônica que causa uma desordem do sistema de condução elétrica dos átrios (câmaras superiores do coração). A desordem leva a um ritmo cardíaco rápido e irregular, bem como a perda da contração correta dos átrios. A FA é caracterizada por sintomas como palpitações, dispneia e tontura. Além disso, a doença apresenta importante repercussão na qualidade de vida dos indivíduos, devido as consequências clínicas, principalmente pelos fenômenos tromboembólicos, especialmente, o AVC. O manejo da doença é baseado na melhoria dos sintomas, pelo controle de ritmo ou frequência cardíaca, e na prevenção dos fenômenos tromboembólicos (AVC). O tratamento pode incluir medicamentos como os antiagregantes plaquetários, ácido acetilsalicílico, antagonista da vitamina K, principalmente o derivado cumarínico varfarina, e novos os anticoagulantes orais (p.e, a dabigatrana), bem como os procedimentos de cardioversão, ablação por cateter, monitoramento cardíaco, dentre outros.

Perguntas de pesquisa: I) Dabigatrana é eficaz, efetiva e segura em pacientes com FANV, incluindo aqueles com idade acima de 60 anos e que não conseguem permanecer na faixa terapêutica de relação normatizada internacional (RNI) com varfarina?; **II)** Idarucizumabe é efetivo e seguro na reversão do efeito anticoagulante de dabigatrana?

Evidências científicas: A revisão sistematizada recuperou dez relatos (três relatos da dabigatrana e sete relatos para idarucizumabe). Para dabigatrana foram incluídos um ensaio clínico randomizado (ECR) com dois relatos e uma coorte retrospectiva e para idarucizumabe quatro coortes retrospectiva e duas coortes prospectivas. Os estudos da dabigatrana avaliaram os desfechos: AVC ou embolia sistêmica, AVC (hemorrágico, isquêmico, sem incapacidade e incapacitante), infarto do miocárdio, embolia pulmonar, hospitalização, mortalidade por causa vascular ou por qualquer causa, sangramentos e eventos adversos (EA). O ECR, que comparou dabigatrana 110 mg e 150 mg versus a varfarina, foi avaliado pelo *Risk of Bias* 1.0 (RoB 1.0), e a maioria dos domínios foram julgados como de baixo risco de viés, porém foi detectado alto risco de viés no domínio relato de desfecho seletivo. O único estudo de coorte incluído na evidência da dabigatrana, Chan e col. (2016), foi considerado como de alta qualidade pela Escala *Newcastle-Ottawa* (NOS). Para o principal desfecho avaliado, AVC ou embolia sistêmica, no ECR a dabigatrana 110 mg e 150 mg foi não inferior ao tratamento com varfarina, inclusive, na dose de 150 mg foi superior ao tratamento com varfarina (dabigatrana 150 mg reduziu 34% do risco de AVC/embolia sistêmica versus varfarina). A evidência foi classificada como baixa pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para esse desfecho crítico. Os estudos do idarucizumabe avaliaram os seguintes desfechos: reversão da dabigatrana, concentrações da dabigatrana e idarucizumabe, sangramento,

mortalidade, eventos trombóticos, adequação do uso de idarucizumabe e EA. Cerca de seis estudos avaliaram o idarucizumabe e a maioria apresentou baixa qualidade pela NOS, porém um estudo foi considerado como alta qualidade (Singh e col. 2019). O estudo Pollack e col. (2017), que avaliou um desfecho intermediário reversão da dabigatrana, apontou para uma proporção de 100% dos indivíduos com reversão do anticoagulante, porém o conjunto dos estudos apresentaram uma variação entre 67% e 100% para o desfecho reversão da dabigatrana. Cumpre ressaltar que esse desfecho foi considerado não importante e a evidência como muito baixa pelo sistema GRADE. Para o desfecho de maior relevância, a mortalidade, as taxas variaram entre 6,3% a 31% entre os estudos. Além disso, o estudo Singh e col. (2019) demonstrou que indivíduos com sangramento intracraniano tratados com idarucizumabe em comparação aos não tratados com idarucizumabe tiveram uma maior proporção de mortalidade ($p = 0,0011$). O desfecho foi considerado como crítico, mas a evidência como muito baixa pelo sistema GRADE. No geral, a evidência para dabigatrana foi moderada e os desfechos foram classificados como críticos pelo sistema GRADE, e a evidência do idarucizumabe foi muito baixa com dois desfechos críticos e um não importante.

Avaliação econômica: Foi conduzido um estudo de custo-efetividade para a utilização da dabigatrana em dose sequencial (150 mg em pacientes com idade < 80 anos e 110 mg em pacientes com idade \geq 80 anos) com idarucizumabe versus varfarina 5 mg com produtos hemoderivados para controle de sangramento. O Horizonte temporal usado foi até o fim da vida. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi estimada em R\$ 12.670,34 por *quality-adjusted life years* (QALY) ganho e de R\$ 11.256,17 para cada anos de vida ganhos. A variável que mais impactou no modelo, na análise de sensibilidade determinista, foi considerar que os pacientes entrariam na coorte com 80 anos (RCEI de R\$ 30.215,26/QALY), e a que reduziu a RCEI foi aumentar os valores de monitoramento da RNI (R\$ 3.456,95/QALY).

Avaliação de impacto orçamentário (AIO): A AIO, no caso base, mostrou um aporte de recurso de aproximadamente 692 milhões de reais no total acumulado em 5 anos. As análises de sensibilidades, considerado cenários alternativos e análise determinística, variaram entre uma economia de 151 mil reais a um aporte de recurso de aproximadamente 892 milhões de reais.

Experiência internacional: As agências *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) recomendaram o tratamento da dabigatrana para pacientes com FANV. As agências NICE, AWMSG e CADTH não avaliaram o idarucizumabe no contexto dos seus países, porém as agências SMC, PHARMAC, PBAC e INFARMED recomendaram a incorporação do idarucizumabe.

Monitoramento do horizonte tecnológico (MHT): Os medicamentos apixabana e edoxabana foram detectados no MHT para pacientes com FANV, e foi detectado no horizonte um medicamento reversor dos anticoagulantes rivaroxabana e apixabana (andexanet alfa).

Considerações finais: A dabigatrana nas duas dosagens avaliadas no ECR mostrou-se não inferior ao tratamento com varfarina para o desfecho AVC/embolia sistêmica. Além disso, o tratamento com dabigatrana 150 mg foi superior ao tratamento com varfarina para o desfecho de AVC/embolia sistêmica. A maioria dos domínios do RoB 1,0 foram julgados



como de baixo risco de viés, porém foi detectado alto risco de viés no domínio relato de desfecho seletivo. O desfecho foi considerado como baixo e crítico pelo sistema GRADE. Assim, os resultados devem vistos com parcimônia. Em relação aos resultados do idarucizumabe, a maioria dos estudos não apresenta comparador e possuem uma baixa qualidade, além disso houve uma grande heterogeneidade nos desfechos intermediários avaliados pelos estudos. A reversão da dabigatrana, desfecho considerado como não importante no GRADE, apresentou uma variação importante. No entanto, dois estudos fizeram uma comparação entre pacientes tratados e não tratados com idarucizumabe. Para o desfecho mortalidade, o estudo de Barbe e col. (2020), com baixa qualidade metodológica, demonstrou que não houve diferença entre os grupos de tratamento, porém no estudo de Singh e col (2019), com alta qualidade metodológica, a taxa de mortalidade foi maior nos pacientes tratados com idarucizumabe em comparação aos pacientes não tratados ($p < 0,0011$). Para o desfecho evento trombótico também não houve diferenças estatisticamente significantes no estudo de Barber e col. (2020), porém no estudo Singh e col. (2019) houve menos eventos trombóticos no grupo de tratamento com idarucizumabe em comparação aos não tratados. Consequentemente, os dados são conflitantes e de baixa qualidade (NOS). Do ponto de vista de modelagem econômica, os dados de custos são confusos, pois não explicam de forma clara as referências usadas para composição de custos dos eventos de AVC. Além disso, o uso do medicamento alteplase no modelo para pacientes com AVC isquêmico foi inadequado, inclusive, a análise do demandante demonstra que a retirada do medicamento piora a RCEI. Na análise de sensibilidade probabilística, a falta das variáveis utilizadas, bem como o tipo de distribuição estatística utilizada deixam incertezas no Método de Monte Carlos (MMC). A análise determinística realizada na AIO não mitiga as incertezas, pois muitas variáveis foram importantes para mudar o impacto orçamentário ao final do quinto ano de incorporação, inclusive, com cenários distintos. Desse modo, a análise probabilística pelo MMC poderia elucidar onde se concentram a maioria dos cenários, bem como um gráfico de tornado para análise determinista seria mais adequado ao invés de textos descritivos. Além disso, o medicamento alteplase também não deve ser considerado na AIO. Por fim, os custos unitários da dabigatrana 110 mg ou 150 mg são 20 vezes maiores do que os custos atuais da varfarina (R\$ 2,01 e R\$ 0,10, respectivamente).

Recomendação preliminar da Conitec: A Conitec, em sua 88ª reunião ordinária, realizada no dia 07 de julho de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da dabigatrana para prevenção do acidente cerebral vascular em pacientes acima de 60 anos com fibrilação atrial não valvar que não conseguem permanecer na faixa terapêutica de razão normalizada internacional com varfarina e do idarucizumabe para reversão do efeito anticoagulante da dabigatrana. Considerou-se, entre outros fatores, que, em relação à última avaliação da dabigatrana realizada pela Comissão em 2018, não houve diminuição do preço do medicamento o que ainda ocasiona elevado Impacto Orçamentário, aliado ao risco de hemorragia ocasionada pelo medicamento.

4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A fibrilação atrial (FA) é um distúrbio do sistema de condução elétrica do coração que leva a um ritmo cardíaco rápido e irregular, sendo o distúrbio do ritmo cardíaco mais comum no mundo. A condição é uma epidemia crescente e um grande problema de saúde pública (Figura 1) (1). Os pacientes podem apresentar palpitações, dispneia, dor no peito, tontura e, menos comumente, síncope ou pré-síncope. Outros sintomas menos específicos, relatados em relação à FA, incluem fadiga e ansiedade (2).

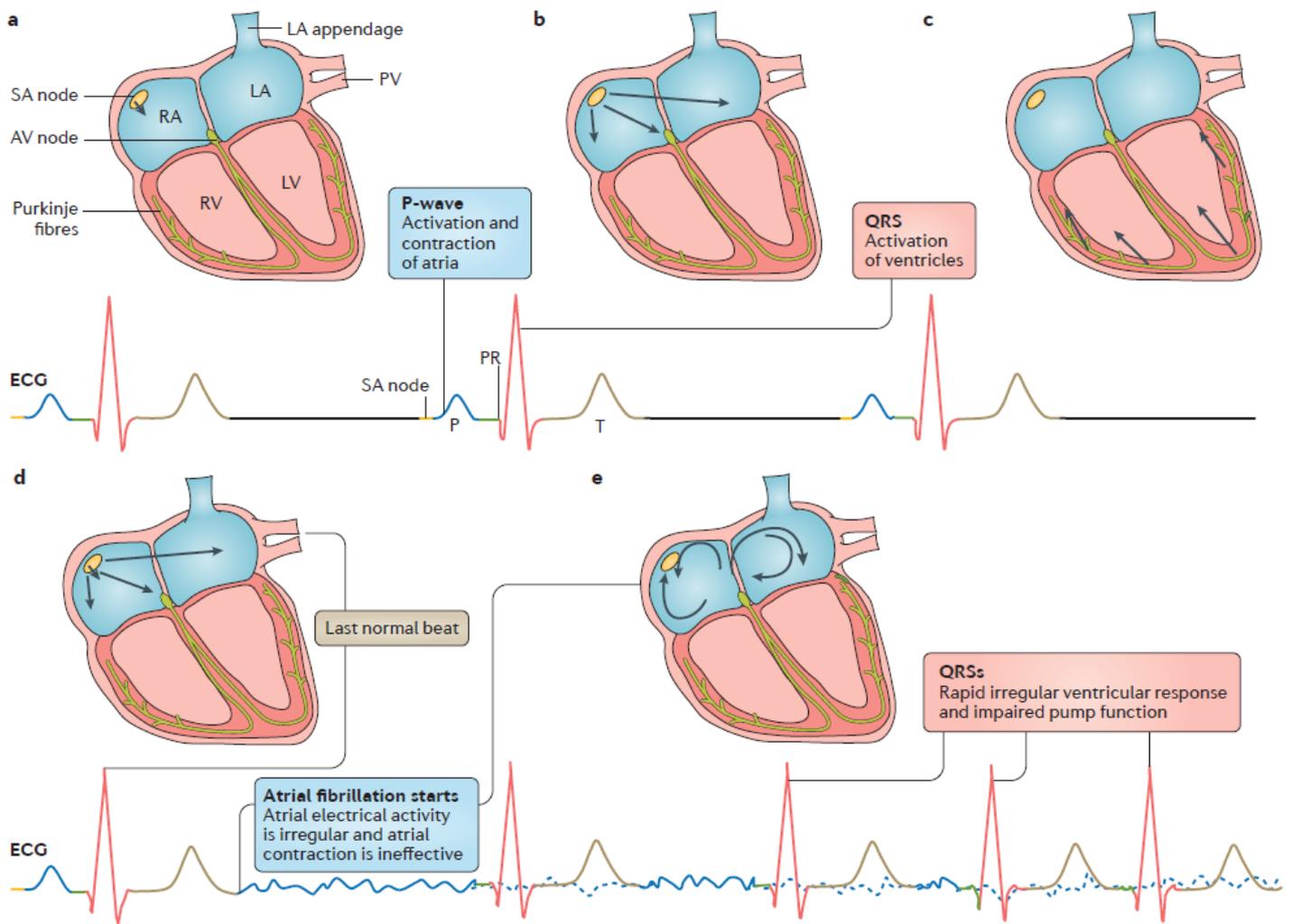


Figura 1. Condução elétrica durante ritmo sinusal e atrial fibrilação.

Legenda. Diagramas esquemáticos dos mecanismos cardíacos (parte superior de cada painel) e eletrocardiogramas (ECGs; parte inferior de cada painel) em ritmo sinusal normal (partes a – c) e fibrilação atrial (FA; partes d, e). **A)** O nó sinoatrial (SA) é um aglomerado de células localizadas na parede superior do átrio direito (AR), da qual se originam impulsos elétricos. **B)** Os impulsos são propagados pelo coração, inicialmente através do trabalho das células musculares atriais e, em seguida, pelo sistema de condução (em verde), causando despolarização da membrana dos cardiomiócitos e subsequente contração. Em um eletrocardiograma, a despolarização e contração atrial são denotadas pela onda P. **C)** O nó atrioventricular (AV) atrasa a condução entre os átrios e os ventrículos, garantindo que a contração atrial e o sangue bombeando para os ventrículos precedam a contração ventricular. Em um eletrocardiograma, a despolarização ventricular é indicada pelo complexo QRS, a repolarização ventricular pela onda T e o tempo necessário para o impulso elétrico viajar da SA através do nó AV (medido desde o início da onda P até o início da QRS) é o intervalo PR. **D)** A última batida normal antes do início da FA. **E)** A FA é caracterizada por atividade atrial rápida e descoordenada, causando contração

atrial ineficaz. Os ventrículos respondem com atividade elétrica rápida e irregular que produz contrações mais fracas do que o habitual. AE, átrio esquerdo; Ventrículo esquerdo; PV, veia pulmonar; VD, ventrículo direito.

Fonte. Adaptado de Lip e col. (2016) (1).

As causas da FA são majoritariamente cardiovasculares, porém existem outros fatores não cardiovasculares envolvidos na doença. Dentre os fatores cardiovasculares mais comuns, para FA, podemos destacar: hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e valvopatia reumática (3). Outras patologias cardíacas incluem: dilatação ou hipertrofia atrial e ventricular; anormalidades eletrofisiológicas (p.e., doença do nó sinusal); cardiopatia congênita; tumores cardíacos, benignos ou malignos, primários ou metastáticos; doença inflamatória ou infiltrante (pericardite, amiloidose e miocardite); fibrose atrial e ventricular provocada pela idade. As doenças não cardíacas associadas à FA crônica incluem: doença tireoidiana, disfunção neuronal autonômica, abuso de álcool e cafeína, hipertensão pulmonar não cardíaca, febre reumática induzida por infecção por estreptococos e que envolve danos irreversíveis às válvulas cardíacas, também pode contribuir para à FA (1,3).

Dentre as arritmias cardíacas, à FA sustentada é a mais frequente, responsável por 33% de todas as internações por arritmia e ocorre entre 1% e 2% na população geral (4,5). Em 2010, os números estimados de homens e mulheres com FA, em todo o mundo, foram de 20,9 milhões e 12,6 milhões, respectivamente, com maior incidência e prevalência em países desenvolvidos. Um em cada quatro adultos, com meia-idade, americanos/europeus irão desenvolver FA. Cerca de 14 a 17 milhões de pacientes com FA são esperados na União Europeia, com 120.000 a 215.000 pacientes recém-diagnosticados por ano. Já nos Estados Unidos da América (EUA), calcula-se números entre 6 a 12 milhões de pessoas até 2050 (4,5). O estudo Carga Global de Doenças (*Global Burden of Disease*) de 2010 descobriu que as taxas de prevalência de FA são 596,2 em 100.000 habitantes em homens e 373,1 em 100.000 em mulheres (6). As taxas de incidência de FA foram de 77,5 em 100.000 pessoas-ano em homens e 59,5 em 100.000 pessoas-ano em mulheres (6). As taxas de incidência e prevalência foram maiores nos idosos e nos países desenvolvidos (6).

No Brasil, em um estudo retrospectivo observacional conduzido em Minas Gerais na atenção primária de 658 municípios, com pacientes com idade acima de cinco anos, foi encontrada uma prevalência global de FA de 1,8% (n = 4638), 2,4% em homens e 1,3% em mulheres (7). Outro estudo realizado em nove estados, conduzido na atenção primária à saúde, foi usado para projetar a prevalência de FA para o ano de 2025 no Brasil. Em 2025 a prevalência estimada foi de 1,7% (8). Além disso, estima-se que 1,5 milhões de pacientes vivam com FA no Brasil (9). São considerados fatores importantes para o aumento da prevalência da FA: o aumento da idade, pois a prevalência de FA aumenta de 0,4%-1,0% na população em geral para 11,0% na população acima de 70 anos; e ser do gênero masculino, principalmente, em indivíduos com idade entre 55 e 64 anos, sendo que, a incidência da doença, por 1.000 pessoas/ano, é de 3,1 em homens e 1,9 mulheres, e na faixa etária de 85 a 94 anos essa incidência aumenta para 38,0 em homens e 31,4 em mulheres (10,11).

4.2 Classificação e diagnóstico

A FA pode ser classificada em: 1) FA paroxística, aquela que é revertida espontaneamente ou com intervenção médica em até sete dias de seu início; 2) FA persistente com duração maior que sete dias; 3) FA persistente de longa duração com duração superior a um ano; 4) FA permanente caracterizadas nos casos em que as tentativas de reversão ao ritmo sinusal não serão mais instituídas; 5) A FA não valvar (FANV) é definida como FA sem estenose mitral reumática, válvula mecânica ou biológica ou reparo valvar mitral (4,12,13).

Quadro 1. Definição simplificada da fibrilação atrial.

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

Fonte. Adaptado de January e col. (2014) (12).

Pacientes com FA crônica podem manifestar sintomas típicos (p.e., palpitações, dispneia, fadiga, dor torácica, tontura), complicações da FA, principalmente AVC, ou condições associadas (p.e., características de doença tireoidiana) ou podem ser assintomáticos. Um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações é realizado em todos pacientes com FA possível e, geralmente, é confirmatório. Em vez de ondas P, o ECG apresenta ondas fibrilatórias rápidas que variam de tamanho, forma e tempo, resultando em uma resposta ventricular irregular quando a condução AV está intacta. Além disso, a ecocardiografia transtorácica pode ser realizada após um ECG de 12 derivações e é fundamental para descartar patologias cardíacas importantes e fatores de risco de FA persistente, como valvulopatia, doença pericárdica e cardiomiopatias, bem como exames laboratoriais complementares (3). Alguns fatores prognósticos podem piorar o

quadro da FA. Estudos demonstram que existe uma clara associação entre a FA e o risco de AVC, isquêmico ou hemorrágico, e o aumento da taxa de mortalidade. Vale salientar, que os AVC com origem na FA são em sua maioria mais graves, com uma área afetada mais extensa, com uma maior mortalidade e menor resultado funcional, em comparação aos AVCs em pacientes sem FA. Outras consequências importantes da FA são ligadas a insuficiência cardíaca (IC), alterações cognitivas e implicações socioeconômicas. Além disso, a coexistência a IC e FA está associada à elevação de duas vezes mais o risco de morte em comparação com os indivíduos sem o distúrbio (14–16). Ressalta-se que a FANV, objeto do presente relatório, é um importante fator de risco para tromboembolismo, causando aproximadamente 15% dos AVC isquêmicos nos EUA (17).

A FA é a principal fonte dos fenômenos tromboembólicos de origem cardíaca, cerca de 45% dos casos, quando se compara com outras doenças cardíacas. As causas para a formação de trombo são multifatoriais e incluem: 1) estase sanguínea atrial; 2) lesão endotelial; 3) aumento da trombogenicidade sanguínea (18,19). No entanto, nem todos os pacientes com FA evoluem para fenômenos tromboembólicos, ou seja, outros fatores são importantes para que exista o tromboembolismo. Nesse sentido, estudos epidemiológicos, realizado anteriormente, demonstraram fatores mais frequentemente relacionados com a gênese do tromboembolismo, tais como: idade, indivíduos com 75 anos ou mais, história prévia de AVC, presença de IC, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes *mellitus* (DM). No intuito de caracterizar o risco dos fenômenos tromboembólicos, foi criado o escore CHADS₂, que calcula o risco de AVC em pacientes com FA (Quadro 2) (18,19). Mais tarde outros fatores foram adicionados, como: gênero, a doença vascular arterial (como doença arterial coronária, insuficiência vascular periférica ou placa na aorta) e idade entre 65 e 74 anos. Assim, foi criado o CHA₂DS₂-VASc (Quadro 3) (18,19). Com o acréscimo deste novo escore houve uma “real” separação entre baixo risco, risco intermediário e alto risco. Além disso, vários pacientes anteriormente classificados como de risco intermediário, no escore antigo, passaram a fazer parte de grupos de alto risco pelo novo escore. Destaca-se que esses dois escores foram criados para identificar pacientes propensos ao tratamento com anticoagulantes, pois estimam o risco de AVC (18,19).

Quadro 2. Escore de CHADS2 utilizado para avaliação de risco para fenômenos tromboembólicos em pacientes portadores de fibrilação atrial.

Crítérios de risco CHADS2	PONTUAÇÃO
Insuficiência cardíaca congestiva	1
Hipertensão	1
Idade ≥ 75 anos	1
Diabetes mellitus	1
Histórico de acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório	2
0 ou 1 = não necessita anticoagulação; 2 ou mais = considerar anticoagulação.	

Fonte. Adaptado da Diretriz Brasileira de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia (20).

Quadro 3. Escore de CHA2DS2-VASC utilizado para avaliação de risco para fenômenos tromboembólicos em pacientes portadores de fibrilação atrial.

TIPOS DE FIBRILAÇÃO	PONTUAÇÃO
Insuficiência Cardíaca Congestiva/disfunção ventricular esquerda	1
Hipertensão	1
Idade ≥ 75 anos	2
Diabetes mellitus	1
Histórico de acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório	2
Doença vascular (infarto agudo do miocárdio prévio, doença arterial periférica ou placa aórtica)	1
Idade (65-74 anos)	1
Sexo feminino	1
Pontuação máxima (score) = 9 pontos 0 = baixo risco, não necessita anticoagulação	

4.3 Tratamento recomendado

O Sistema Único de Saúde fornece medicamentos e procedimentos para tratar FA, tais como: ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel, varfarina, heparina não fracionada e heparinas de baixo peso molecular (enoxaparina), bem como alguns procedimentos como a cardioversão, ablação por cateter, monitoramento cardíaco e algumas cirurgias (procedimento de Cox-Maze e procedimentos minimamente invasivos) (19,21,22). O tratamento pode incluir ainda outros medicamentos não incorporados no SUS (p.e., os novos anticoagulantes - NOAC). Além disso, existe um protocolo de encaminhamento da atenção básica para a atenção especializada (23).

O manejo da FA é baseado na melhoria dos sintomas, pelo controle de ritmo ou frequência cardíaca, e a prevenção de fenômenos tromboembólicos (principalmente na presença de fatores de risco, CHADS₂ ou CHA₂DS₂-VASC, o foco é a prevenção do AVC), pois a FA pode ocorrer de forma silenciosa nas fases pré-clínicas, clínicas ou as após intervenções invasivas. A Diretriz Brasileira de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia determina que Escores de CHA₂DS₂-VASC acima de 1 indicam a terapêutica anticoagulante oral (ACO) (Quadro 4). Outras indicações usuais para ACO, baseadas no escore de CHA₂DS₂-VASC, também estão disponíveis conforme a diretriz brasileira (Quadro 5). Salienta-se, que a falta de tratamento pode aumentar a taxa anual de AVC 15,2% com pontuação no escore CHA₂DS₂-VASC igual a 9.

Quadro 4. Indicações terapêuticas de acordo com o escore de CHA₂DS₂-VASC.

CATEGORIA DE RISCO	ESCORE CHA ₂ DS ₂ -VASC	TERAPIA RECOMENDADA
Ausência de fatores de risco	0	Não tratar ou AAS 81-300 mg
1 fator de risco clinicamente não-maior	1	ACO ou AAS 81-300 mg
1 fator de risco maior ou ≥2 clinicamente relevantes não-maiores	≥ 2	ACO

Fonte. Adaptado da Diretriz Brasileira de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia (20).

Legenda. ACO: anticoagulação oral; AAS: ácido acetilsalicílico (aspirina)

Quadro 5. Recomendações para o uso de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes na fibrilação atrial.

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

Fonte. Adaptado da Diretriz Brasileira de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia (20).

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

Do ponto de vista internacional, o *American College of Cardiology* (ACC), *American Heart Association* (AHA) e a *European Society of Cardiology* recomendam ACO com NOAC (p.e., dabigatrana, rivaroxabana, apixabana e edoxabana) em detrimento do tratamento com antiagregantes, principalmente, o ASS em monoterapia. Além disso, as diretrizes internacionais sustentam o uso da terapia com antagonistas da vitamina K (AVK), principalmente a varfarina, pois o

tratamento reduz o risco de AVC em dois terços e a mortalidade em um quarto em comparação ao tratamento com ASS. Além disso, ambos os tratamentos com NOAC e AVK são recomendados para a prevenção de AVC na FA pelas diretrizes internacionais (4,13). No entanto, a Sociedade Cardiovascular do Canadá (*Canadian Cardiovascular Society*) recomenda a varfarina em detrimento aos NOAC para FANV (principalmente em pacientes ≥ 65 anos ou com pontuação no CHADS₂ ≥ 1) (24,25).

Existem sólidas evidências sobre o benefício com a ACO em pacientes com FA. Por outro lado, a terapia com ACO provoca complicações hemorrágicas, como a intracraniana, que tem uma relação direta com os níveis da relação normatizada internacional (RNI). As hemorragias intracranianas estão intimamente relacionadas com faixas da RNI maiores que 3,5 a 4,0. A faixa de RNI é o um método de calibração do tempo de protrombina com o objetivo de reduzir a variação no resultado de tempo de protrombina (TP), advindos dos diferentes laboratórios. Os níveis ideais de RNI, para o tratamento com anticoagulantes, são valores entre o intervalo de 2,0 e 3,0, sendo que valores abaixo de 2,0 estão associados aos fenômenos tromboembólicos e valores acima de 3,0 são associados a um aumento do risco de hemorragias de uma forma geral. Além da RNI, temos a medida de tempo na faixa terapêutica (*Time in The Treatment Range - TTR*), que estima a porcentagem de tempo em que a RNI esteve na faixa desejada (entre 2,0 - 3,0), e é amplamente utilizada para o monitoramento dos pacientes, principalmente tratados com Varfarina (medicamento de referência para o tratamento FA)(19,26,27).

5. CONDIÇÃO CLÍNICA

5.1 Dabigatrana

5.1.1 Farmacodinâmica

A dabigatrana é uma pequena molécula, do tipo pró-droga, sem atividade farmacológica. Após administração oral, o etexilato de dabigatrana é rapidamente absorvido e convertido em dabigatrana no plasma e no fígado por meio de hidrólise catalisada por esterases. A dabigatrana liga-se reversivelmente ao sítio ativo da molécula de trombina, impedindo a ativação mediada pela trombina dos fatores de coagulação (Fig. 2). A dabigatrana também inibe a trombina livre, trombina ligada à fibrina e a agregação de plaquetas induzida por trombina (28,29).

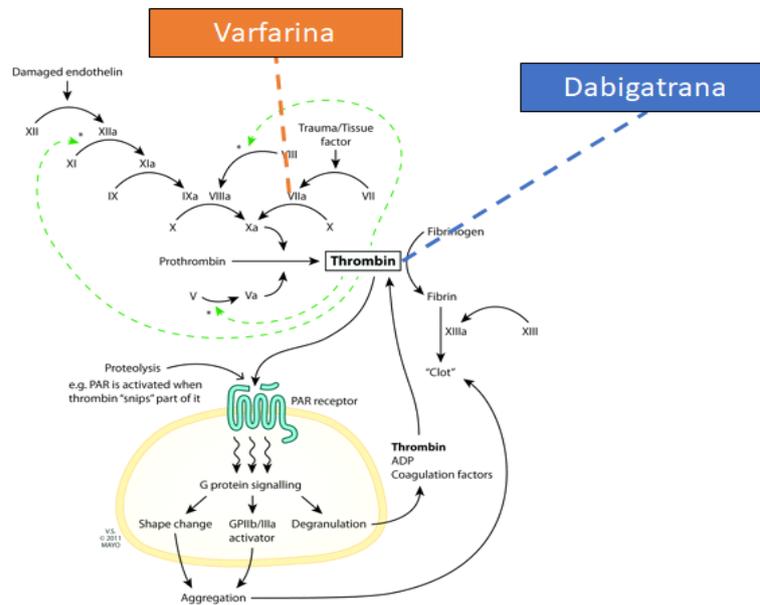


Figura 2. O papel da trombina catalisa a conversão dos fatores V, VIII e XI em suas formas ativadas e a conversão de fibrinogênio em fibrina e fator XIII em XIIIa.

Fonte. Adaptado de Comin e Kallmes (2012) (28).

5.1.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento.

Princípio Ativo e nome comercial: Dabigatrana (Pradaxa®) (29).

Apresentação: Dabigatrana 75 mg em embalagens com 10 e 30 cápsulas e Dabigatrana 110 mg ou 150 mg em embalagens com 10, 30 e 60 cápsulas (29).

Detentor do registro: Boehringer-Ingelheim Internacional GmbH (29).

Fabricante: Boehringer-Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda (29).

Indicação aprovada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): Dabigatrana é indicado para a prevenção de eventos tromboembólicos venosos (TEV) em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte; prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular em pacientes com FA; tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e/ou embolia pulmonar (EP) agudas e prevenção de óbito relacionado em pacientes que foram tratados com anticoagulante parenteral por cinco a dez dias; e prevenção de TVP e/ou EP recorrentes e óbito relacionado em pacientes que foram tratados previamente (29).

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento preventivo do AVC em pacientes com FANV, que não conseguem permanecer na faixa terapêutica de relação internacional de normatização com varfarina (29).

Posologia e Forma de Administração: O tratamento pode ser ingerido com ou sem alimentos, com um copo de água, sendo a dose diária recomendada de 300 mg por via oral (1 cápsula de 150 mg duas vezes ao dia). Pacientes com idade igual ou superior a 80 anos devem ser tratados com dose diária de 220 mg (1 cápsula de 110 mg duas vezes ao dia) (29).

Informação sobre proteções patentárias da tecnologia no Brasil registrada no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI): A patente do medicamento dabigatrana foi concedida em 29/6/2010, portanto, valerá até 29/6/2020 (PI9807843-7) (30).

Contraindicações: Este medicamento é contraindicado em casos de: hipersensibilidade conhecida à dabigatrana ou ao etexilato de dabigatrana ou a algum dos excipientes do produto; Insuficiência renal grave (*clearance* da creatinina [CLcr] <30 mL/min), pois não há dados que apoiem o uso nestes pacientes; manifestações hemorrágicas, pacientes com diáteses hemorrágicas, ou pacientes com comprometimento espontâneo ou farmacológico da hemostasia; lesão de órgãos em risco de sangramento clinicamente significativo, inclusive AVC hemorrágico nos últimos 6 meses; tratamento concomitante com cetoconazol sistêmico; e pacientes com próteses de valvas cardíacas (29).

Precauções: O tratamento com dabigatrana, assim como com todos os anticoagulantes, deve ser utilizado com cautela em condições que aumentam o risco de sangramento. O sangramento pode ocorrer em qualquer local durante o tratamento com o medicamento. Uma queda inexplicável da hemoglobina e/ou do hematócrito ou da pressão arterial deve levar à pesquisa de um local de sangramento. Pacientes com declínio da função renal, inclusive relacionado à idade, estão mais expostos à dabigatrana; o medicamento é contraindicado em insuficiência renal grave e pacientes que desenvolverem insuficiência renal aguda devem descontinuar o tratamento. Fatores como função renal diminuída (CLcr 30-50 mL/min), idade ≥ 75 anos, ou coadministração com potente inibidor de glicoproteína-P (P-gp) estão associados com aumento dos níveis plasmáticos de dabigatrana. A presença de um ou mais destes fatores pode aumentar o risco de sangramento. A função renal deve ser avaliada pelo cálculo do CLcr antes do início do tratamento com dabigatrana para excluir pacientes com comprometimento renal grave (CLcr <30 mL/min). Enquanto o paciente estiver em tratamento, a função renal deve ser avaliada nos quadros clínicos que possam diminuir ou deteriorar a função renal (como hipovolemia, desidratação, certos tratamentos concomitantes, entre outros). Os pacientes usando dabigatrana especificamente para prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular e com comprometimento renal moderado (CLcr 30-50 mL/min) devem ter a função renal avaliada pelo menos uma vez ano ou mais, conforme a necessidade clínica. O uso concomitante da dabigatrana com antiplaquetários (inclusive AAS e clopidogrel) e anti-inflamatórios não esteroides para prevenção de AVC, embolia sistêmica e redução de mortalidade vascular, aumentam o risco de sangramento. Recomendam-se medidas apropriadas em caso de suspeita de sangramento, como teste de sangue oculto nas fezes ou monitorização dos níveis de hemoglobina. Em fases pré-operatórias o tratamento, com a dabigatrana, deve ser interrompido temporariamente devido ao maior risco de sangramento durante os procedimentos invasivos ou cirúrgicos. Maiores detalhes para as regras de interrupção são descritos abaixo (29).

Quadro 6. Regras de interrupção antes de procedimentos invasivos ou cirúrgicos.

FUNÇÃO RENAL (CLCR- ML/MIN)	T1/2 ESTIMADO (H)	INTERROMPER DABIGATRANA ANTES DE CIRURGIA ELETIVA	
		Alto risco de sangramento ou cirurgia de grande porte	Risco padrão
≥ 80	~ 13	2 dias antes	24h antes
≥ 50 e < 80	~ 15	2-3 dias antes	1-2 dias antes
≥ 30 e < 50	~ 18	4 dias antes	2-3 dias antes (> 48 h)

Reação comum (≥ 1% e < 10): Anemia, dor abdominal, diarreia, dispepsia, náusea, epistaxe, sangramento gastrointestinal, sangramento cutâneo, sangramento urogenital, e hematúria (29).

Reação incomum (≥ 0,1% e < 1%): Trombocitopenia, hipersensibilidade, prurido, erupção cutânea, disfagia, úlcera gastrointestinal, gastroesofágico, vômito, função hepática anormal, hemoptise, sangramento intracraniano e hematoma (29).

Reação rara (≥1/10.000 e <1.000): Urticária, angioedema, sangramento no local da injeção/cateter/incisão, sangramento traumático e hemartrose (29).

5.2 Idarucizumabe

5.2.1 Farmacodinâmica

Idarucizumabe é um agente reversor específico da dabigatrana. Ele é um fragmento de anticorpo monoclonal humanizado (Fab) que se liga à dabigatrana com afinidade muito alta, aproximadamente 300 vezes mais potente do que a afinidade de ligação da dabigatrana com a trombina. O complexo idarucizumabe-dabigatrana é caracterizado por associação rápida e dissociação extremamente lenta, o que resulta em um complexo muito estável. A ligação de idarucizumabe à dabigatrana e seus metabólitos é potente e específica, e neutraliza seus efeitos anticoagulantes (29,31,32).

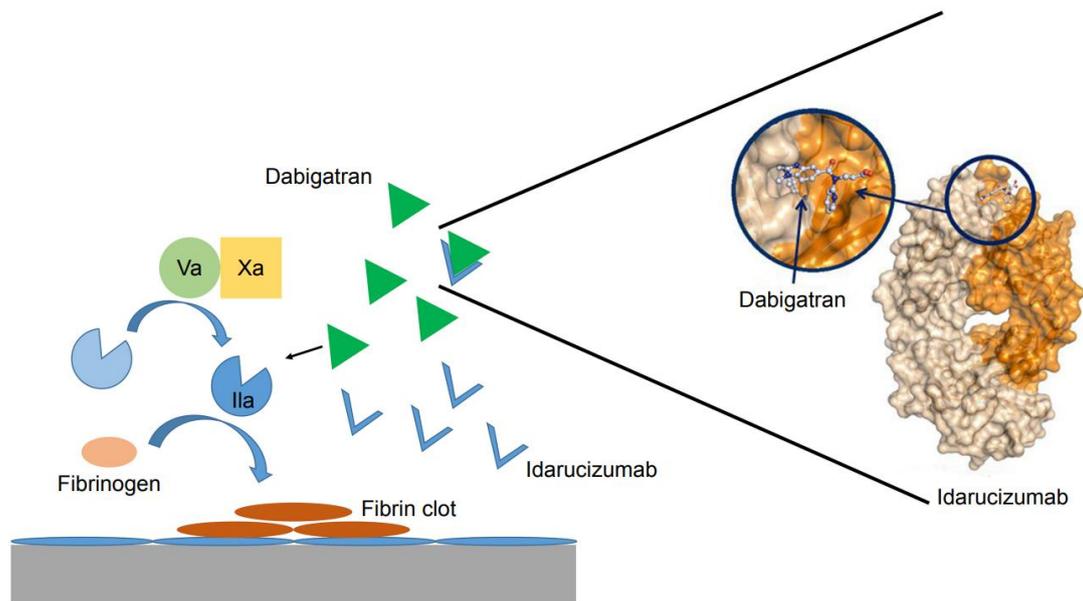


Figura 3. Idarucizumabe e dabigatrana no contexto do processo hemostático.
Fonte. Adaptado de Proietti e Boriani (2018) (32).

5.2.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento.

Princípio Ativo e nome comercial: Idarucizumabe (Praxbind®) (29)..

Apresentação: Solução injetável de 50 mg/mL, embalagem com 2 frascos-ampola de 50 mL (29).

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

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

Indicação aprovada na ANVISA: Idarucizumabe é indicado com agente reversor específico da dabigatrana, indicado para pacientes nos casos em que se faz necessária uma reversão rápida dos efeitos anticoagulantes da dabigatrana, como em cirurgias ou procedimentos de emergência e em casos de sangramento não controlado ou com ameaça à vida (30).

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de pacientes, em uso da dabigatrana, que precisam de uma reversão rápida dos efeitos anticoagulantes (30).

Posologia e Forma de Administração: O esquema posológico recomendado do idarucizumabe é de 5 g, administrado pela via intravenosa, com duas infusões consecutivas durante 5 a 10 minutos cada ou como uma injeção em bolus (30).

Patente: Não possui patente registrada.

Contraindicações: Não há contra-indicações para o idarucizumabe.

Precauções: idarucizumabe não reverte os efeitos de outros anticoagulantes, pois a substância idarucizumabe se liga especificamente à dabigatrana e reverte seu efeito anticoagulante. O tratamento com idarucizumabe pode ser utilizado junto com as medidas de suporte padrão clinicamente apropriadas. Quanto a hipersensibilidade, os riscos e os benefícios em potencial do tratamento de emergência com o idarucizumabe em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou a qualquer um dos excipientes (p.e. reação anafilactóide) precisam ser avaliados com cautela. Se uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave ocorrer, a administração do idarucizumabe deve ser descontinuada imediatamente e a terapia apropriada deve ser iniciada. Além disso, o idarucizumabe contém 4,0 g de sorbitol e em pacientes com intolerância hereditária à frutose, a administração parenteral de sorbitol foi associada a relatos de hipoglicemia, hipofosfatemia, acidose metabólica, aumento no ácido úrico, insuficiência hepática aguda com colapso da função excretora e sintética e óbito. Pacientes que possuem doenças subjacentes que predisõem a eventos tromboembólicos podem ter risco de trombos devido à reversão dos efeitos da dabigatrana (30).

Reação comum (≥ 1% e < 10): cefaleia, náusea, hipotensão, cefaleia e pirexia (30).

5.3 Preços para incorporação

Foram realizadas buscas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

Quadro 7. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.

APRESENTAÇÃO	PREÇO PROPOSTO PARA A INCORPORAÇÃO*	PREÇO FÁBRICA ICMS 18% (CMED)**	PF SEM IMPOSTOS**	PREÇO PRATICADO EM COMPRAS PÚBLICAS (BPS)***
Dabigatrana 110 mg - 60 cápsulas	R\$120,33	R\$217,71	R\$179,34	R\$216,858
Dabigatrana 150 mg - 60 cápsulas	R\$120,33	R\$217,71	R\$179,34	R\$205,86
Idarucizumabe 50 mg/ml - dois frascos-ampola	Doação	R\$8.232,63	R\$6.071,72	R\$10.164,28

*Preço apresentado no dossiê do demandante Boehringer-Ingelheim (33); **Lista de preços de medicamentos - preços fábrica e máximos de venda ao governo - Preço Fábrica (PF), disponível na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), acesso em 26/05/2020 (34); ***Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses (dabigatrana 110mg ≅ R\$3,6143, dabigatrana 150mg ≅ R\$3,4310, idarucizumabe ≅ R\$ 5.082,14), conforme consulta ao Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) via Banco de Preços em Saúde (BPS), acesso em 26/05/2020 (35).

6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas no dossiê (33) pela empresa Boehringer-Ingelheim sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário dos medicamentos Dabigatrana (Pradaxa[®]) para prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes acima de 60 anos com fibrilação atrial não valvar, que não conseguem permanecer na faixa terapêutica de RNI com varfarina (RNI <2 ou >3) e de seu agente reversor Idarucizumabe (Praxbind[®]), visando a avaliar a incorporação dos medicamentos no SUS.

6.1 Métodos apresentado pelo demandante

O demandante construiu duas perguntas PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]) de pesquisa para a seleção das evidências para dabigatrana e idarucizumabe (Tabela 1 e Tabela 2, respectivamente): **I)** Dabigatrana é eficaz e segura *versus* varfarina no tratamento de pacientes com FANV, incluindo aqueles com idade acima de 60 anos e que não conseguem permanecer na faixa terapêutica de RNI com varfarina? **II)** Idarucizumabe é eficaz e seguro na reversão do efeito anticoagulante de Pradaxa[®] (dabigatrana)?

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]) estruturada e elaborada pelo demandante.

População	Adultos com fibrilação atrial não valvar
Intervenção (tecnologia)	Etexilato de dabigatrana 110mg ou 150mg
Comparação	Varfarina
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Eventos tromboembólicos: acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico; embolia sistêmica; embolia pulmonar; infarto agudo do miocárdio; hospitalização; mortalidade por causas vasculares; mortalidade por todas as causas. Segurança: sangramento maior (hemorragia grave); sangramento menor (sangramento que não preencha qualquer critério de sangramento maior); e eventos adversos.
Tipos de Estudo	Ensaio clínico randomizado fase III

Tabela 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]) estruturada e elaborada pelo demandante.

População	Pacientes com fibrilação atrial não valvar (FANV; 95% ou mais da amostra com diagnóstico de FANV) tratados com Pradaxa® (dabigatrana) que precisaram fazer a reversão com uso de idarucizumabe, tanto por sangramento agudo ameaçador à vida como por necessidade de cirurgia de emergência.
Intervenção (tecnologia)	Idarucizumabe (Praxbind®)
Comparação	Outra intervenção ou estudo sem grupo controle
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Eficácia e segurança
Tipos de Estudo	Ensaio clínico, estudos experimentais sem grupo controle ou coortes com amostra ≥ 50 pacientes

Com base nas perguntas PICO, estruturadas nas tabelas 1 e 2, foram elaboradas buscas em diversas bases de dados pelo demandante para dabigatrana e idarucizumabe.

6.1.1 Dabigatrana

Segundo informações extraídas do dossiê (33), a condução da pesquisa para dabigatrana teve como ponto de partida a revisão sistemática (RS) de Almutari e col. (2017) (36) que revisou a efetividade e a segurança dos NOAC – incluindo dabigatrana – em comparação com AVK para pacientes com FA ou TEV. A escolha por essa revisão se deu após RS no portal PubMed, sendo está a mais recente e atualizada. Os autores conduziram as buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas, por registros indexados de 01/01/2005 a 15/02/2016: MEDLINE via PubMed, EMBASE, *Web of Science*, CINAHL e Scopus, sendo incluídos 13 ensaios clínicos randomizados (ECR) fase III e 27 estudos observacionais ao total. Segundo a Boehringer-Ingelheim, a RS de Almutari e col. (2017) (36) identificou os ECR que investigaram o efeito de dabigatrana em comparação com varfarina em pacientes com FANV. Adicionalmente, foram feitas buscas atualizadas em bases de dados eletrônicas, a fim de identificar novos ECR elegíveis para esta RS, tais como: MEDLINE, acessada via PubMed, EMBASE e Cochrane CENTRAL. As referências de estudos incluídos foram utilizadas como fonte de dados adicional. As buscas foram realizadas no dia 16 de maio de 2019, por estudos indexados a partir de fevereiro de 2016, de forma a complementar o período de análise da revisão de Almutari e col. (2017) (36) (Anexos).

Foram identificados 1.155 registros nas bases de dados. A partir da análise dos estudos incluídos por Almutari e col. (2017) (36) e seleção da busca atualizada, apenas um ECR fase III preencheu os critérios de elegibilidade e foi incluído nesta revisão, o estudo RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) cujos resultados foram publicados primariamente por Connolly e col. (2009) (37) (*ClinicalTrials.gov*: NCT00262600) (38). Além de outras

publicações com três subanálises e três subpublicações. Maiores detalhes podem ser consultados nos anexos ou dossiê no demandante no site da Conitec.

6.1.2 Idarucizumabe

Segundo informações extraídas do dossiê (33), foram usadas as seguintes bases eletrônicas: MEDLINE, via PubMed, Embase e Cochrane CENTRAL (Anexos). Não foram aplicados filtros de pesquisa relativos ao delineamento do estudo. O ponto de partida para esta revisão foi o estudo clínico prospectivo, multicêntrico e aberto RE-VERSE AD (*REVERSAL Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran*, *ClinicalTrials.gov*: NCT02104947) (39), o qual possui questão de pesquisa semelhante a avaliada neste relatório. Não havia conhecimento prévio de ensaios clínicos randomizados sobre o assunto, porém, a fim de não perder possível literatura sobre o tema, optou-se por não aplicar filtro de desenho de estudo. A estratégia de busca foi realizada no dia 16 de maio de 2019 (Anexos). O filtro para ECR utilizado no MEDLINE foi o do próprio PubMed, disponível na seção *Clinical Queries*; já o filtro do Embase foi o sugerido pela Colaboração Cochrane (40).

Os artigos encontrados pela busca nas bases de dados foram avaliados primeiramente por meio de leitura de títulos e resumos por um único revisor. Artigos considerados com potencial relevância e que cumpriram os critérios de inclusão foram selecionados para análise detalhada no formato de texto completo. Estes foram avaliados e os que cumpriram os critérios de seleção foram descritos. Decidiu-se por incluir, além de textos completos, resumos publicados em anais de congressos, devido à escassez de artigos neste tópico.

A revisão realizada pelo demandante encontrou 1.314 artigos; 300 foram excluídos como duplicatas. No total foram 1.014 títulos e resumos avaliados, sendo incluídos 29 artigos para leitura de texto completo (Anexos). Estes artigos foram avaliados por um segundo revisor e definiu-se, por consenso, os que iriam ser lidos na íntegra. Nesta etapa decidiu-se por excluir 4 artigos por não possuírem tamanho amostral necessário ou por não apresentar descrição da população. Os artigos foram avaliados pela leitura do texto completo (ou tentativa de obtenção de dados adicionais, no caso de resumos). Dentre os estudos avaliados nesta etapa é importante destacar que 20 eram análises do RE-VERSE AD, não acrescentando informações adicionais ao do estudo final publicado por Pollack e col. (2017). Ao final 4 estudos (descritos em 8 publicações) foram selecionados (Anexos).

6.2 Métodos apresentado pela Secretária-Executiva (SE) da Conitec.

Considerando que as buscas apresentadas pelo demandante no dossiê (33), para as perguntas avaliadas neste relatório, não contemplam estudos de revisão sistemática, outros ensaios clínicos publicados e estudos mundo real (*real world study*), a SE da Conitec identificou a necessidade de buscas e de perguntas de estudo complementares a do demandante, Boehringer-Ingelheim, que incluíssem outros desenhos de estudos que avaliassem dabigatrana e idarucizumabe em termos de eficácia, efetividade e segurança (Tabela 3 e Tabela 4, respectivamente): **I)** Dabigatrana é eficaz, efetiva e segura em pacientes com FANV, incluindo aqueles com idade acima de 60 anos e que não conseguem

permanecer na faixa terapêutica de RNI com varfarina?; **II)** Idarucizumabe é efetivo e seguro na reversão do efeito anticoagulante de dabigatrana?

Tabela 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]) estruturada e elaborada pela SE da Conitec.

População	Pacientes com fibrilação atrial não valvar com idade acima de 60 anos
Intervenção (tecnologia)	Etexilato de dabigatrana em qualquer dosagem
Comparação	Varfarina
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	De maior relevância: morte, acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico; embolia sistêmica; embolia pulmonar; infarto agudo do miocárdio, sangramento maior (hemorragia grave); sangramento menor (sangramento que não preencha qualquer critério de sangramento maior). De menor relevância: hospitalização e eventos adversos.
Tipos de Estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivo).

Tabela 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]) estruturada e elaborada pela SE da Conitec.

População	Pacientes usando dabigatrana em qualquer dosagem
Intervenção (tecnologia)	Idarucizumabe
Comparação	Cuidados habituais (p.e., a transfusão sanguínea)
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Maior relevância: morte e complicações com os sangramentos (maior ou menor) e acidente vascular cerebral. Menor relevância: tempo de trombina diluído ou do tempo de coagulação, reversão da dabigatrana, escalas neuróticas e eventos adversos.
Tipos de Estudo	Estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivo).

6.2.1 Dabigatrana

Com base na pergunta PICO, estruturada na tabela 4, foi realizada uma busca em dezembro de 2019 (Anexos). Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE e The Cochrane Library.

6.2.1.1 Critérios de inclusão

- **Estudos:** RS, ECR e estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos) que avaliaram pacientes tratados com dabigatrana, em qualquer dosagem, e que tiveram resposta inadequada ao tratamento com varfarina primariamente;
- **Desfechos de maior relevância (primários):** morte, acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico, embolia sistêmica, embolia pulmonar, infarto agudo do miocárdio, sangramento maior (hemorragia grave), sangramento menor (sangramento que não preencha qualquer critério de sangramento maior);
- **Desfechos de menor relevância (secundários):** hospitalização e eventos adversos (EA).

6.2.1.2 Critérios de exclusão

- Estudos de comparação indireta ajustada por correspondência (*Matching-Adjusted Indirect Comparisons*), revisões narrativas, estudos transversais, estudos de caso ou séries de casos, resumos de congressos, relatórios (*brief report*), relatórios de outras agências de avaliação de tecnologia em saúde (ATS), avaliações econômicas, estudos *in animal* ou *in vitro*, teses e dissertações.

6.2.1.3 Coletados de dados e triagem

Inicialmente, os estudos recuperados nas plataformas de busca foram alocados em uma única base, para exclusão das duplicatas pelo *software EndNote 9x*. Em seguida, a base foi implementada no *Rayyan*, um aplicativo *Web* desenvolvido para realizar revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão) (41). Todas as fases da revisão sistematizada foram realizadas por apenas um revisor, bem como a extração dos dados.

6.2.1.4 Resultados da revisão sistematizada

Foram recuperadas 5454 publicações nas plataformas e busca para dabigatrana (Anexo). Após excluir 159 duplicatas, permaneceram 5295 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade, permaneceram 321 publicações para a leitura completa (fase 3). Foram incluídos três relatos (um ECR com dois relatos e uma coorte retrospectiva) (Anexo).

6.2.2 Idarucizumabe

Com base na pergunta PICO, estruturada na tabela 4, foi realizada uma busca em maio de 2020 (Anexos). Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED) e EMBASE.

6.2.2.1 Critério de inclusão



- **Estudos:** Estudos observacionais com ou sem comparador (prospectivos ou retrospectivos) com pacientes tratados com dabigatrana, em qualquer dosagem, e que tiveram a necessidade de reversão do AOC com idarucizumabe;
- **Desfechos de maior relevância (primário):** morte e complicações com os sangramentos (maior ou menor), AVC;
- **Desfechos de menor relevância (secundário):** tempo de trombina diluído ou do tempo de coagulação, reversão da dabigatrana, escalas neurológicas e eventos adversos.

6.2.2.2 Critério de exclusão

- Estudos de comparação indireta ajustada por correspondência (*Matching-Adjusted Indirect Comparisons*), revisões narrativas, estudos transversais, estudos de caso ou séries de casos, cartas, resumos de congressos, relatórios (*brief report*), relatórios de outras agências de avaliação de tecnologia em saúde (ATS), avaliações econômicas, estudos *in animal* ou *in vitro*, teses e dissertações.

6.2.2.3 Coleta de dados e triagem

Inicialmente, os estudos recuperados nas plataformas de busca foram alocados em uma única base, para exclusão das duplicatas pelo *software EndNote 9x*. Em seguida, a base foi implementada no *Rayyan*, um aplicativo *Web* desenvolvido para realizar revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão) (41). Todas as fases da revisão sistematizada foram realizadas por apenas um revisor, bem como a extração dos dados.

6.2.2.4 Resultados da revisão sistematizada conjunta para dabigatrana e idarucizumabe

Para idarucizumabe foram recuperadas 115 publicações nas plataformas de busca (Anexo). Após excluir 24 duplicatas, permaneceram 91 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade, permaneceram 29 publicações para leitura completa (fase 3), conforme fluxograma (Anexo). Foram incluídos seis relatos (seis estudos de coorte [três retrospectivas, duas prospectivas e uma coorte mista, retrospectiva e prospectiva]) (Anexo).

6.3 Evidências consideradas no relatório por ambas as buscas

Os resultados das buscas conjuntas, SE da Conitec e do demandante Boehringer, somaram dez relatos (três relatos para dabigatrana e sete relatos para idarucizumabe). Os motivos de exclusão estão disponíveis no Quadro 8.

Quadro 8. Considerações sobre os estudos apresentados pelo demandante e pela SE da Conitec.

INCLUÍDO PELA SECRETÁRIA-EXECUTIVA DA CONITEC E DEMANDANTE			
RELATOS	TÍTULOS	DESENHO	JUSTIFICATIVA
Connolly e col. (2009) (37,38)	<i>Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation</i>	Ensaio clínico randomizado	Atendeu à pergunta PICO estabelecida e a padronização para os demais estudos.
Pollack e col. (2017) (39,42)	<i>Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis</i>	Coorte prospectiva	Atendeu à pergunta PICO estabelecida e a padronização para os demais estudos.
INCLUÍDO PELO DEMANDANTE E ACATADO PELA SECRETÁRIA-EXECUTIVA DA CONITEC			
RELATOS	TÍTULOS	DESENHO	JUSTIFICATIVA
Van der Wall e col. (2018) (43)	<i>Performance of idarucizumab as antidote of dabigatran in daily clinical practice</i>	Coorte retrospectiva	Atendeu à pergunta PICO estabelecida e a padronização para os demais estudos.
INCLUÍDO PELA SECRETÁRIA-EXECUTIVA DA CONITEC			
RELATOS	TÍTULOS	DESENHO	JUSTIFICATIVA
Connolly e col. (2013) (44,45)	<i>The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study</i>	Coorte prospectiva - extensão do estudo RE-LY	Atendeu à pergunta PICO estabelecida e a padronização para os demais estudos.
Chan e col. (2016) (46)	<i>Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks of Dabigatran in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation</i>	Coorte retrospectiva	
Barber e col. (2020) (47)	<i>Stroke reperfusion therapy following dabigatran reversal with idarucizumab in a national cohort</i>	Coorte retrospectiva	
Bavalia e col. (2019) (48)	<i>Emergencies on direct oral anticoagulants: Management, outcomes, and laboratory effects of prothrombin complex concentrate</i>	Coorte prospectiva	
Brennan e col. (2018) (49)	<i>Lessons learnt from local real-life experience with idarucizumab for the reversal of dabigatran</i>	Coorte retrospectiva	
Küpper e col. (2019) (50)	<i>Idarucizumab administration in emergency situations: the Munich Registry of Reversal of Pradaxa® in clinical routine (MR REPAIR)</i>	Coorte retrospectiva e prospectiva	

Singh e col. (2019) (51)	<i>Real World Outcomes Associated with Idarucizumab: Population-Based Retrospective Cohort Study</i>	Coorte retrospectiva	
EXCLUÍDO PELA SECRETÁRIA-EXECUTIVA DA CONITEC			
RELATOS	TÍTULOS	DESENHO	JUSTIFICATIVA
Connolly e col. (2010) (52)	<i>Newly Identified Events in the RE-LY Trial</i>	Carta ao editor	Não atendeu à pergunta PICO estabelecida e a padronização para os demais estudos.
Connolly e col. (2014) (53)	<i>Additional Events in the RE-LY Trial</i>	Carta ao editor	
Granger e col. (2011) (54)	<i>Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation</i>	Ensaio clínico randomizado	
Patel e col. (2011) (55)	<i>Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation</i>	Ensaio clínico randomizado	
Sherwood e col. (2015) (56)	<i>Gastrointestinal Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Rivaroxaban or Warfarin</i>	Ensaio clínico randomizado	
Giugliano e col. (2013) (57)	<i>Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation</i>	Ensaio clínico randomizado	
Wallentin e col. (2010) (58)	<i>Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial</i>	Ensaio clínico randomizado	
Lauw e col. (2017) (59)	<i>Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation</i>	Ensaio clínico randomizado	
Avezum e col. (2018) (60)	<i>Efficacy and safety of dabigatran versus warfarin from the RE-LY trial</i>	Ensaio clínico randomizado	
Majeed e col. (2013) (61)	<i>Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin</i>	Ensaio clínico randomizado	
Douketis e col. (2016) (62)	<i>Urgent surgery or procedures in patients taking dabigatran or warfarin: Analysis of perioperative outcomes from the RE-LY trial</i>	Ensaio clínico randomizado	
Sorensen e col. (2011) (63)	<i>Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: A Canadian payer perspective</i>	Avaliação econômica	
Eikelboom e col. (2018) (64)	<i>Renal impairment does not compromise dabigatran reversal by idarucizumab</i>	Ensaio clínico	

Huisman e col. (2017) (65)	<i>Abstract 16489: Idarucizumab is effective and safe in the inhibition of dabigatran anticoagulation in patients presenting with a gastrointestinal bleeding: insights from the re-verse ad study</i>	Ensaio clínico - resumo de congresso
Levy e col. (2018) (66)	<i>Abstract 15113: Idarucizumab in dabigatran-treated patients requiring emergency surgery or intervention: updated/final results from the re-verse ad study</i>	Ensaio clínico - resumo de congresso
Pollack e col. (2018) (67)	<i>P3863 Trauma victims requiring dabigatran reversal with idarucizumab in RE-VERSE AD</i>	Ensaio clínico - resumo de congresso
Nakamura e col. (2018) (68)	<i>B-PO05-121 Safety and usefulness of idarucizumab for hemorrhagic events associated with catheter ablation in patients with atrial fibrillation under an anticoagulant status with dabigatran</i>	Ensaio clínico - resumo de congresso
Van Keer e col. (2019) (69)	<i>725 Idarucizumab for the Reversal of Dabigatran in Patients Undergoing Heart Transplantation</i>	Ensaio clínico - resumo de congresso
Kermer e col. (2017) (70)	<i>Antagonizing Dabigatran by Idarucizumab in Cases of Ischemic Stroke or Intracranial Hemorrhage in Germany - A National Case Collection</i>	Séries de casos

6.4 Características dos estudos incluídos no relatório

6.4.1 Dabigatrana

6.4.1.1 Ensaio clínico randomizado

Connolly e col. (2009) (37,38) conduziram um ECR de inferioridade, chamado RE-LY, aberto, multicêntrico, de fase III, no qual foram analisados 18.113 pacientes, em 951 centros em 44 países, entre 22 de dezembro de 2005 e 15 de dezembro de 2007. Foram comparadas duas doses de dabigatrana (N = 6015 para 110 mg e N = 6076 para 150mg) vs. varfarina (N = 6022 para 1 mg, 3 mg e 5 mg) para prevenção de AVC em pacientes com FANV. Os critérios de elegibilidade do RE-LY foram FANV documentada com ECG realizada na triagem no estudo ou antes dos seis meses e pelo menos uma das seguintes características: AVC prévio ou ataque isquêmico transitório, fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 40%, novos sintomas de IC com classificação *New York Heart Association* (NYHA) classe II ou superior dentro de seis meses antes da triagem, idade de 75 anos ou entre 65 a 74 anos com DM, HAS ou doença arterial coronariana. Os motivos da exclusão foram: a presença de um distúrbio valvar cardíaco grave, AVC, uma condição que aumentava o risco de hemorragia, uma depuração da creatinina ≤ 30 mL/min, doença hepática ativa e gravidez (37,38).



O objetivo primário foi demonstrar a não inferioridade terapêutica da dabigatrana, pelo menos uma dose, em relação à varfarina. Além disso, foram avaliados como desfechos primários: o tempo de ocorrência do primeiro AVC ou evento embólico sistêmico. Os desfechos secundários foram: hemorragia maior e menor; hemorragia intracerebral e outras hemorragias intracranianas; desfecho composto de AVC, embolia sistêmica e morte; desfecho composto de AVC, evento embólico sistêmico, embolia pulmonar, infarto do miocárdio, incluindo infarto do miocárdio silencioso ou morte vascular; e função hepática anormal (37,38).

Connolly e col. (2013) conduziram um estudo de extensão do estudo RE-LY. O estudo RE-LY teve acompanhamento médio de dois anos (acompanhamento máximo de até três anos). Assim, os pacientes do estudo RE-LY foram designados para o estudo de extensão *Long-term Multicenter Extension of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation* (RELY-ABLE) por mais 2,25 anos de acompanhamento. Os pacientes eram elegíveis se tivessem sido designados aleatoriamente para uso de dabigatrana, 110mg (N = 2937) e 150mg (N=2914), e se não fossem descontinuados permanentemente ao final do estudo RE-LY. Os pacientes foram excluídos se tivessem em tratamento com ACO para outras doenças não relacionadas com a FA, ablação de veias pulmonares ou cirurgia para FA, úlcera gastrointestinal 30 dias antes da entrada no estudo, depuração da creatinina ≤ 30 mL/min, anemia (hemoglobina <100 g/L) e trombocitopenia (contagem de plaquetas $<100 \times 10^9/L$) (44,45).

Os desfechos primários foram AVC (isquêmico ou hemorrágico), embolia sistêmica, infarto do miocárdio, embolia pulmonar, morte vascular e mortalidade total. Os resultados de segurança incluíram sangramento maior, com risco de vida, sangramento mínimo e total e trombose venosa profunda (44,45).

6.4.1.2 Estudo de observacionais

Chan e col. (2016) conduziram um estudo de coorte retrospectiva dinâmica, entre 1 de janeiro de 1996 a 31 de dezembro de 2013, no *National Health Insurance* (NHI) em Taiwan com um total de 304.252 com pacientes com FANV tratados com dabigatrana sem tratamento prévio (N = 4.402), dabigatrana com resposta inadequada ao tratamento com varfarina (N = 5.538) e varfarina (N = 9.913). O NHI é um programa obrigatório de seguro universal de saúde, oferecem cobertura abrangente de assistência médica para os cidadãos taiwaneses. O estudo foi conduzido no banco de dados administrativo nacional de cobrança de serviços de saúde, o *National Health Insurance Research Database*, com mais de 23 milhões de inscritos, cobrindo mais 99% da população de Taiwan em 2014. Os critérios de inclusão foram: todos os pacientes com FA identificados usando CID-9 com registrado clínico para responder ao tratamento com varfarina ou dabigatrana. Os critérios de exclusão foram: pacientes que foram diagnosticados com embolia pulmonar ou trombose venosa profunda dentro de 6 meses antes do diagnóstico de FA; pacientes que receberam substituição da articulação ou cirurgia valvar dentro de 6 meses antes do diagnóstico de FA, pacientes com diagnóstico de doença renal terminal; pacientes <30 anos de idade; pacientes com resposta inadequada ao tratamento com dabigatrana que foram para o tratamento com varfarina; e pacientes que foram tratados com varfarina antes da data índice 1 de junho de 2012. A data do índice foi definida como a primeira data de prescrição da dabigatrana ou varfarina após 1 de junho de 2012 para cada

grupo. O período de acompanhamento foi a partir da data do índice até a primeira ocorrência de qualquer desfecho ou o final do período do estudo (31 de dezembro de 2013), o que ocorrer primeiro (46).

Os desfechos foram: AVC isquêmico, infarto agudo do miocárdio, hemorragia intracraniana, sangramento gastrointestinal grave, todos os principais eventos hemorrágicos e mortalidade por todas as causas (46).

6.4.2 Idarucizumabe

6.4.2.1 Estudos observacionais

Pollack e col. (2017) conduziram o estudo RE-VERSE AD (39,42,71), foi um estudo coorte prospectivo, multicêntrico, entre junho de 2014 a julho de 2016, com braço único que avaliou o efeito do idarucizumabe em 503 pacientes tratados com dabigatrana que apresentam risco de vida incontrolável ou sangramento, e aqueles que tiveram um requerimento de cirurgia ou intervenção urgente. O estudo incluiu dois grupos de adultos, com 18 anos de idade ou mais, que estavam recebendo dabigatrana. Além disso, o estudo foi dividido em dois grupos de pacientes: o grupo A contou com 301 pacientes com sangramento incontrolável ou ameaçador à vida em que o médico julgou a necessidade de uma rápida reversão do anticoagulante; o grupo B contou com 202 pacientes que estavam prestes a ser submetidos a cirurgia ou outros procedimentos invasivos que não puderam ser adiados por pelo menos oito horas e para os quais foi necessária hemostasia normal. Todos os pacientes receberam 5 g de idarucizumabe por via intravenosa (IV), que foi administrado em duas infusões em bolus de 50 ml, cada uma contendo 2,5 g de idarucizumabe, por não mais que quinze minutos de intervalo. Do total de 503 pacientes, 95% (N= 478) tinham o diagnóstico de FANV (39,42,71).

O desfecho primário de eficácia do estudo foi a porcentagem reversível máxima do efeito anticoagulante da dabigatrana determinada em qualquer ponto a partir do final da primeira infusão de idarucizumabe até quatro horas após o término da segunda infusão. A porcentagem de reversão baseou-se no TP diluída ou o tempo de coagulação com ecarin. Os desfechos secundários incluíram resultados clínicos. Tais resultados no grupo A foram a extensão do sangramento e a estabilidade hemodinâmica, sendo que a gravidade do sangramento foi classificada com o uso dos critérios da *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH). No grupo B, a hemostasia periprocedural foi classificada como normal ou como levemente, moderadamente ou gravemente anormal pelo julgamento clínico. Os EA foram considerados se ocorressem dentro de cinco dias após a administração de idarucizumabe. Os EAs do grupo A foram julgados por um comitê externo e eles foram classificados em: gravidade do sangramento, eventos trombóticos ou mortes ocorridas até 90 dias após a infusão de idarucizumabe, sendo que as mortes foram classificadas como de origem vascular (incluindo sangramento) ou não vascular (39,42,71).

Van der Wall e col. (2018) conduziu um estudo de coorte retrospectiva, multicêntrico, com 88 pacientes em 12 farmácias hospitalares na Holanda, entre 2016 e 2018, tratados com idarucizumabe. O desfecho primário foi avaliar a adequação do uso de idarucizumabe baseados nos critérios da ISTH em dois grupos: 35 pacientes que exigiam alguma intervenção cirúrgica e 53 pacientes que exigiam reversão urgente de sangramento incontrolável. Cada administração



individual foi avaliada de forma independente por dois médicos especialistas para verificar a adequação do uso do idarucizumabe. Nenhum critério de exclusão foi aplicado. Os objetivos secundários foram: avaliar a efetividade hemostática após a administração para reversão urgente em eventos hemorrágicos e avaliar a incidência de desfechos clínicos em 90 dias, incluindo tromboembolismo, inclusive, ressangramento e morte. Os pacientes da coorte da intervenção cirúrgica tinham em média 74 anos (DP±9) e na coorte de sangramento os pacientes tinham em média 78 anos (DP±9) (43).

Barber e col. (2020) conduziram um estudo de coorte retrospectiva na Nova Zelândia, entre 1 de janeiro de 2017 e 31 de dezembro de 2018, com os pacientes em tratamento para trombectomia ou fibrinolítica, trombólise, cadastrados no registro nacional obrigatório hospitalar (N = 1.336). O estudo foi composto por duas coortes: a primeira coorte contou com 51 pacientes que receberam idarucizumabe; a segunda coorte contou com 1.285 pacientes não expostos ao tratamento com idarucizumabe. Os desfechos usados foram: a *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). A NIHSS é uma escala de 15 para avaliação sistemática que fornece uma medida quantitativa do déficit neurológico relacionado ao AVC; hemorragia intracraniana sintomática (sICH) e quaisquer complicações, incluindo infarto do miocárdio e morte aos sete dias, também foram registradas. O idarucizumabe 5 g IV foi administrado se um paciente tivesse tomado dabigatrana em 24 horas e o TP ou o tempo parcial de tromboplastina ativada (TTPA) foram prolongados acima do intervalo normal para o laboratório local ou a última administração da dabigatrana era desconhecida e a espera pelos resultados dos exames de TP ou TTPA levaria a um atraso inaceitável. A idade média dos pacientes da coorte do idarucizumabe foi 73,3 anos (DP±12,2) e a idade média da coorte sem o tratamento com idarucizumabe foi de 71 anos (DP±14,8) (47).

Bavalia e col. (2020) conduziram um estudo de coorte prospectiva em cinco hospitais na Holanda, entre dezembro de 2014 a dezembro de 2018, com pacientes tratados com NOAC (apixabana = 21, dabigatrana = 29, edoxabana = 8 e rivaroxabana = 63). Os pacientes eram elegíveis se tivessem 18 anos ou mais, em tratamento com os NOAC para qualquer indicação e apresentassem uma emergência relacionada ao NOAC, ou seja, sangramento ou a necessidade de intervenção urgente nas próximas 8 horas. Cerca de 101 participantes foram seguidos na coorte de sangramento, sendo que 85 (87%) tinham FA. A coorte de intervenção de urgência contou com 21 indivíduos e 18 (86%) foram diagnosticados com FA. O sangramento foi subclassificado de acordo com a gravidade da apresentação clínica e do curso, utilizando um sistema de pontuação previamente estabelecido, sendo 1 menos grave e 4 o mais grave. O desfecho primário foi hemostasia efetiva em 24 horas de acordo com a definição ISTH. Os resultados de segurança consistiram em arterial (síndrome coronária aguda, AVC, ataque isquêmico transitório ou embolia sistêmica) e tromboembolismo venoso (embolia pulmonar, trombose venosa profunda) e mortalidade até 30 dias após a apresentação da emergência. A idade média foi 75 anos (DP±11) na coorte com sangramento e contou com a participação de 85 pacientes e a coorte que necessitou de alguma intervenção de urgência a idade foi 70 anos (DP±12) (48).



Brennan e col. (2018) conduziram um estudo de coorte retrospectiva na Austrália, *Western Sydney Local Health District*, entre setembro de 2015 e dezembro de 2017, 23 pacientes com FA tratados com dabigatrana 110 mg (N = 4) e dabigatrana 150 mg (N = 19). Os pacientes eram elegíveis se precisassem de reversão do sangramento ou se fossem submetidos para algum procedimento urgente. O desfecho primário foi a reversão da dabigatrana, baseado pelo TP diluído, pelo idarucizumabe e a mortalidade. Os pacientes poderiam usar outros tratamentos complementares como transfusão sanguínea, ácido tranexâmico e hemostasia cirúrgica, conforme necessário. A idade média dos pacientes era de 77 anos (50-91) (49).

Küpper e col. (2019) conduziram um estudo de coorte retrospectivo, entre janeiro de 2016 e março de 2019, e prospectivo, entre fevereiro de 2017 e março de 2019, em Munique na Alemanha, multicêntrico, 32 pacientes com FA tratados com dabigatrana em qualquer dosagem (75 mg, 110 mg e 150 mg). Todos os pacientes que usaram a dabigatrana foram incluídos na coorte. O desfecho primário foi a reversão da dabigatrana, baseado pelo TP diluído, pelo idarucizumabe. Além disso, os pacientes foram acompanhados, após três meses da administração do idarucizumabe, para mensurar o grau de incapacidade ou dependência nas atividades diárias pela *modified Ranking Scale* (mRS). A mRS é usada para pessoas que sofreram AVC ou outras incapacidades neurológicas que pode variar de 0-6, sendo 0 classificado como assintomático e 6 o estado de óbito. A idade média dos pacientes era de 78 anos (DP±9) (50).

Singh e col. (2019) conduziram um estudo de coorte retrospectivo, entre 1 de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2017, com a *Vizient healthsystem database* nos EUA, 112 pacientes tratados com idarucizumabe em comparação aos 217 pacientes não tratados com idarucizumabe. A população do estudo incluiu adultos com idade superior a 18 anos hospitalizados por sangramento maior associado ao tratamento dabigatrana (sangramento gastrointestinal e sangramento intracerebral). O desfecho primário foi a mortalidade hospitalar. Os desfechos secundários incluíram taxas de transfusão sanguínea (glóbulos vermelhos, plaquetas, plasma e sangue total), tempo médio de internação, custo total da hospitalização atual, taxas de readmissão por todas as causas em 30 dias, hospitalizações recorrentes para TEV dentro de 30 dias. A idade média dos pacientes era 72,9 anos (DP±13,2) para a coorte dos pacientes que receberam tratamento com idarucizumabe e 75,5 anos (DP±10,3) para os pacientes tratados com idarucizumabe (51).

6.5 Avaliação da qualidade do relato e risco de viés

6.5.1 Ensaios clínicos

O demandante avaliou o risco de viés, seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, risco de viés (*Risk of Bias*, Rob 1.0), do estudo RE-LY (33). Segundo a avaliação da Boehringer o risco de viés foi considerado baixo, pois apenas o domínio o relato seletivo de desfecho Rob 1.0 apresentou risco de viés alto. Maiores detalhes podem ser consultados no Dossiê da empresa publicado no site da Conitec (Figura 4) (33).

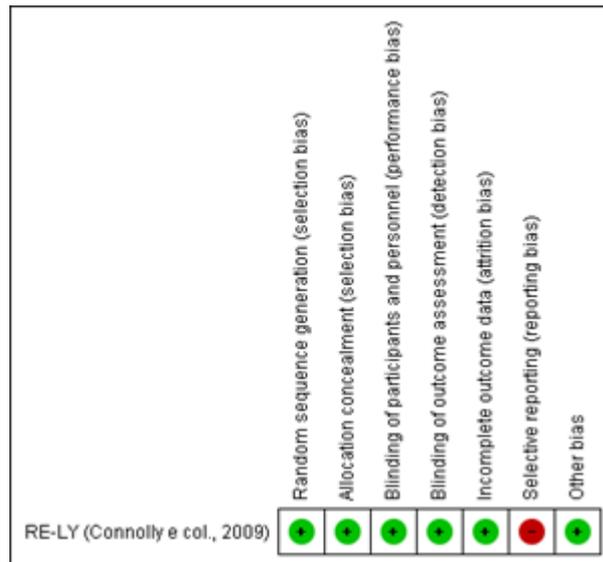


Figura 4. Avaliação do risco de viés do estudo incluído seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, *Risk of Bias* 1.0.
Fonte. Dossiê apresentado pela Boehringer (33).

Foi realizado um nova avaliação do risco de viés o ECR, conduzido por **Connolly e col. (2009)** (37,38), pela ferramenta da RoB 1.0 (73). O domínio de Geração da sequência aleatória foi considerado como baixo risco de viés, pois os pacientes foram randomizados por um serviço central de randomização, por meio de um sistema interativo de resposta por voz. No domínio ocultação de alocação, os pacientes foram alocados por central telefônica. Em relação ao domínio cegamento de participantes e profissionais, a dabigatrana foi administrada, de forma cega, nas duas dosagens de 110 mg ou 150 mg e a varfarina foi administrada, de maneira não cega, em comprimidos de 1, 3 ou 5 mg, porém os desfechos avaliados no ECR foram considerados duros (os desfechos primários e secundários do estudo não são relacionados ao paciente ou clínicos). O cegamento de avaliadores de desfecho foi realizado, pois um conselho independente realizou a análise dos dados. Não foram detectados desfechos incompletos, porque o acompanhamento completo foi alcançado em 99,9% dos pacientes. Foi verificado relato seletivo de desfecho, pois existem divergências entre o protocolo publicado no *clinicaltrials* e o ECR para os desfechos secundários combinados que não foram apresentados (AVC/eventos embólicos sistêmicos/morte por todas as causas; AVC/eventos embólicos sistêmicos/embolia pulmonar/infarto agudo miocárdio/morte vascular). Outras fontes de viés não foram detectadas. Assim, a maioria dos domínios foi julgado como baixo de risco de viés, porém com alto risco de viés no domínio de relato seletivo de desfecho (Figura 5).

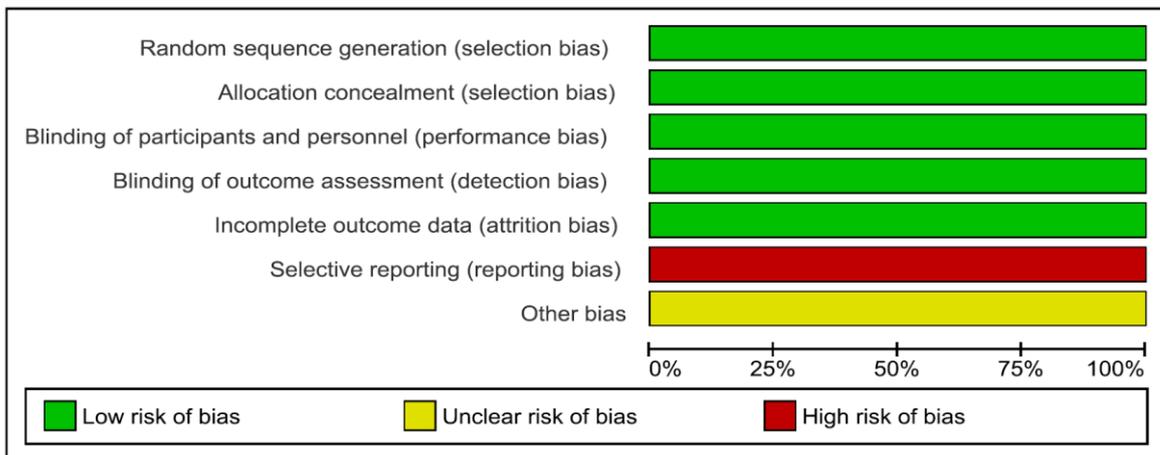


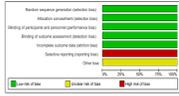
Figura 5. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos seguindo os critérios da Colaboração Cochrane, *Risk of Bias* 1.0.

6.5.2 Estudos observacionais

Os estudos de coorte Pollack e col. (2017) (39,42), Van der Wall e col. (2018) (43), Chan e col. (2016) (46), Barber e col. (2020) (47), Bavalia e col. (2019) (48), Brennan e col. (2018) (49), Küpper e col. (2019) (50) e Singh e col. (2019) (51) foram avaliados por meio da Escala Newcastle-Ottawa (*Newcastle-Ottawa Scale - NOS*), que se baseia em três domínios: seleção dos grupos de estudo, comparabilidade dos grupos e resultado de interesse (74). Posteriormente, considerando o número e a distribuição das estrelas para cada perspectiva, os estudos foram estratificados como de alta, média ou baixa qualidade pelos critérios da *Agency for Healthcare Research and Quality* (75). Os estudos Pollack e col. (2017) (39,42), van der Wall e col. (2018) (43), Barber e col. (2020) (47), Bavalia e col. (2019) (48), Brennan e col. (2018) (49) e Küpper e col. (2019) (50) foram classificados como de baixa qualidade metodológica pela NOS, pois não ganharam estrelas no domínio comparabilidade. Os estudos Chan e col. (2016) (46) e Singh e col. (2019) (51) foram considerados de boa qualidade, pois os estudos obtiveram alta pontuação bem como o domínio comparabilidade, determinante em um estudo de coorte, pois avalia a homogeneidade dos grupos expostos e não expostos no início do estudo e se há a possibilidade de fatores de confundimento estarem impactando na estimativa dos desfechos como tempo de duração da doença ou outros fatores de confundimento (74). Mais detalhes da avaliação dos relatos podem ser consultados nos anexos.

6.6 Resumo das evidências incluídas no relatório

No Quadro 9 estão disponíveis o resumo da evidência considerada no relatório.

ESTUDO	DESENHO DO ESTUDO/ORIGEM/TEMPO DE SEGUIMENTO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	COMPARADOR	RISCO DE VIÉS/QUALIDADE METODOLÓGICA
Connolly e col. (2009)	Ensaio clínico randomizado de não inferioridade (RE-LY) Multicêntrico (44 países) 2 anos	Pacientes com fibrilação atrial não valvar documentada com eletrocardiograma realizada na triagem no estudo ou antes dos seis meses e pelo menos uma das seguintes características: AVC prévio ou ataque isquêmico transitório, fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 40%, novos sintomas de insuficiência cardíaca com classificação <i>New York Heart Association</i> classe II ou superior dentro de seis meses antes da triagem, idade de 75 anos ou entre 65 a 74 anos associadas diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica ou doença arterial coronariana.	Dabigatrana 110 mg (N = 6015) Dabigatrana 150 mg (N = 6076)	Varfarina 1 mg, 3 mg e 5 mg (N = 6022)	
Connolly e col. (2013)	Coorte prospectiva - extensão do estudo RE-LY-ABLE Multicêntrico 2,25 anos	Pacientes eram elegíveis se tivessem sido designados aleatoriamente para uso de dabigatrana, 110mg e 150mg, e se não fossem descontinuados permanentemente ao final do estudo RE-LY.	Dabigatrana 110 mg (N = 2937)	Dabigatrana 150 mg (N = 2914)	-
Chan e col. (2016)	Coorte retrospectiva Taiwan 17,11 anos	Todos os pacientes com FA identificados usando CID-9 com registrado clínico para responder ao tratamento com varfarina ou dabigatrana	Dabigatrana sem tratamento prévio (N = 4.402) Dabigatrana com resposta inadequada ao tratamento com varfarina (N = 5.538)	Varfarina (N = 9.913)	8* Alta qualidade
Pollack e col. (2017)	Coorte prospectiva Multicêntrico 2,1 anos	O estudo incluiu dois grupos de adultos ≥ 18 anos que estavam recebendo dabigatrana em dois grupos: A - pacientes com sangramento incontrollável ou com risco de vida que foram julgados pelo clínico responsável por exigir reversão rápida de anticoagulante; B - foram aqueles que estavam prestes a ser submetidos a cirurgia ou outros procedimentos invasivos que não puderam ser adiados por	Grupo A = 301	Grupo B = 202	6* Baixa qualidade

pelo menos 8 horas e para os quais foi necessária hemostasia normal.

Van der Wall e col. (2018)	Coorte retrospectiva Multicêntrico (Holanda) 2 anos	Todos os pacientes tratados com idarucizumabe em farmácias hospitalares.	N= 88	-	6* Baixa qualidade
Barber e col. (2020)	Coorte retrospectiva Multicêntrico (Nova Zelândia) 2 anos	Todos pacientes tratados com idarucizumabe	Com idarucizumabe = 51	Sem idarucizumabe = 1285	6* Baixa qualidade
Bavalia e col. (2019)	Coorte prospectiva Multicêntrico (Holanda) 2 anos	Os pacientes eram elegíveis se tivessem ≥ 18 anos, em tratamento com os NOAC para qualquer indicação e apresentassem uma emergência relacionada ao NOAC, ou seja, sangramento ou a necessidade de intervenção urgente nas próximas 8 horas.	Grupo A - pacientes com sangramento incontrolável = 101 (dabigatrana = 25)	Grupo B – pacientes estavam prestes a ser submetidos a cirurgia ou outros procedimentos = 21 (dabigatrana = 5)	5* Baixa qualidade
Brennan e col. (2018)	Coorte retrospectiva Austrália 2,3 anos	Os pacientes eram elegíveis se precisassem de reversão do sangramento ou se fossem submetidos para algum procedimento urgente	Dabigatrana 110 mg (N = 4) Dabigatrana 150 mg (N = 19)	-	5* Baixa qualidade
Küpper e col. (2019)	Coorte retrospectiva e prospectiva Alemanha (Multicêntrico) 3,2 anos	Todos os pacientes que usaram a dabigatrana foram incluídos na coorte	N = 32		5* Baixa qualidade
Singh e col. (2019)	Coorte retrospectiva Estados Unidos 2,11 anos	A população do estudo incluiu adultos com idade ≥ 18 anos hospitalizados por sangramento maior associado ao tratamento dabigatrana (sangramento gastrointestinal e sangramento intracerebral).	Com idarucizumabe = 112	Sem idarucizumabe = 21	8* Alta qualidade

6.7 Evidência clínicas dos estudos incluídos no relatório

6.6.1 Dabigatrana

6.6.1.2 Acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica

No estudo RE-LY, o AVC ou embolia sistêmica ocorreu em 182 pacientes tratados com dabigatrana 110 mg (1,53% ao ano), 134 pacientes que foram tratados com dabigatrana 150 mg (1,11% ao ano) e 199 em pacientes tratados com varfarina (1,69% ao ano). Ambas as doses de dabigatrana foram não inferiores à varfarina para desfecho AVC ou embolia sistêmica ($p < 0,001$). Ademais, a dabigatrana 150 mg foi superior à varfarina (risco relativo [RR] = 0,66; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 0,53 a 0,82; $p < 0,001$), mas a dose de dabigatrana 110 mg não (RR = 0,91; IC95% 0,74 a 1,11; $p = 0,34$). Nesse sentido, o tratamento com dabigatrana 150 mg reduziu 34% do risco de AVC/embolia sistêmica. Para o desfecho AVC, a dabigatrana 110 mg não foi melhor que a varfarina (RR = 0,92; IC95% 0,74 a 1,13; $p = 0,41$), porém a dabigatrana 150 mg foi melhor que varfarina (RR = 0,64; IC95% 0,51 a 0,81; $p < 0,001$) (37).

Entre as duas doses de dabigatrana, o tratamento com 150 mg foi superior ao tratamento de 110 mg (RR = 0,73; IC95% 0,58 a 0,91; $p = 0,005$) para o desfecho AVC ou embolia sistêmica, bem como no desfecho AVC (RR = 0,73; IC95% 0,56 a 0,89; $p = 0,003$) (37).

Os resultados foram melhores para a dabigatrana 110 mg em comparação ao tratamento com varfarina para o desfecho AVC hemorrágico (RR = 0,31; IC95% 0,17 a 0,56; $p < 0,0001$) (37).

A dabigatrana 150 mg foi melhor em comparação ao tratamento com varfarina para os desfechos AVC hemorrágico (RR = 0,26; IC95% 0,14 a 0,49; $p < 0,001$); AVC isquêmico (RR = 0,76; IC95% 0,60 a 0,98; $p = 0,03$); AVC não incapacitante (RR = 0,62; IC95% 0,43 a 0,91; $p = 0,01$) e AVC incapacitante ou fatal (RR = 0,66; IC95% 0,50 a 0,88; $p = 0,005$) (37).

A varfarina foi melhor do que a dabigatrana 110 mg para os desfechos AVC isquêmico (RR = 1,11; IC95% 0,89 a 1,40; $p = 0,35$), AVC não incapacitante (RR = 0,86; IC95% 0,61 a 1,22; $p = 0,40$) e AVC incapacitante ou fatal (RR = 0,94; IC95% 0,73 a 1,22; $p = 0,65$), porém sem significância estatística (37).

No estudo RE-LY-ABLE as taxas anuais do AVC ou embolia sistêmica e AVC isquêmico (incluindo AVC de causa incerta) não foram estatisticamente significante entre os grupos de tratamento com dabigatrana 110 e 150 mg (44).

No estudo de Chan e col. (2016) os pacientes tratados com dabigatrana, após resposta inadequada com varfarina, versus varfarina isoladamente tiveram um menor risco de ter AVC isquêmico (HR = 0,58; IC95% 0,46-0,73; $p < 0,0001$) (46).



6.6.1.3 Infarto do miocárdio

A varfarina foi melhor do que a dabigatrana 110 mg e 150 mg para o desfecho infarto do miocárdio (RR = 1,35; IC95% 0,98 a 1,87; p = 0,07; RR = 1,38; IC95% 1,00 a 1,91; p = 0,048; respectivamente), entretanto apenas na comparação com a dosagem de 150 mg houve significância estatística (37).

No estudo de extensão, RELY-ABLE, as taxas anuais de infarto do miocárdio foram baixas e semelhantes entre os grupos de tratamentos com dabigatrana 110 mg e 150 mg e não houve diferenças estatisticamente significantes (44).

6.6.1.4 Embolia pulmonar

A varfarina foi melhor do que a dabigatrana 110 mg e 150 mg para o desfecho embolia pulmonar (RR = 1,26; IC95% 0,57 a 2,78; p = 0,56; RR = 1,61; IC95% 0,76 a 3,42; p = 0,21; respectivamente), porém os resultados não foram estatisticamente significantes (37).

No estudo de extensão, RELY-ABLE, as taxas anuais de embolia pulmonar foram baixas e semelhantes entre os grupos de tratamentos com dabigatrana 110 mg e 150 mg (44).

6.6.1.5 Hospitalizações

A dabigatrana 110 mg foi melhor que a varfarina (RR = 0,92; IC95% 0,87 a 0,97; p = 0,003), porém a dabigatrana de 150 mg não foi melhor que a varfarina (RR = 0,97; IC95% 0,92 a 1,03; p = 0,34) (37).

6.6.1.6 Mortalidade

Para a mortalidade por causas vasculares a dabigatrana 110 mg não foi melhor que a varfarina (RR = 0,90; IC95% 0,77 a 1,03; p = 0,21). No entanto, o tratamento com dabigatrana 150 mg foi melhor que o tratamento com varfarina (RR = 0,85; IC95% 0,72 a 0,99; p = 0,04) (37).

As taxas de mortalidade por qualquer causa não foram estatisticamente significantes entre os pacientes tratados com a varfarina 487 pacientes (4,13% ao ano) em comparação aos 446 pacientes (3,75% ao ano) tratados com dabigatrana 110 mg (RR = 0,91; IC95% 0,80 a 1,03; p = 0,13) e 438 pacientes (3,64% ao ano) tratados com dabigatrana 150 mg (RR = 0,88; IC95% 0,77 a 1,00; p = 0,051) (37).

No estudo de extensão, RE-ABLE, as taxas de mortalidade foram semelhantes entre os pacientes tratados com dabigatrana 110 mg em comparação aos tratados com 150 mg e não houve diferenças estatisticamente significantes (44).

No estudo de Chan e col. (2016), os pacientes tratados com dabigatrana, após resposta inadequada com varfarina, versus varfarina isoladamente tiveram um menor risco mortalidade por todas as causas (HR = 0,36; IC95% 0,29-0,46; <0,0001) (46).

6.6.1.7 Sangramento

O tratamento com dabigatrana 110mg em comparação ao tratamento com varfarina foi melhor para o desfecho sangramento maior (RR = 0,80; IC95% 0,69 a 0,93; p = 0,003), porém o tratamento com dabigatrana 150 mg não melhor que o tratamento com varfarina (risco relativo, 0,93; IC 95%, 0,81 a 1,07; p = 0,31) (37).

Os tratamentos com dabigatrana 110mg e 150 mg foram melhores que o tratamento com varfarina para o desfecho sangramento ameaçador à vida (RR = 0,68; IC95% 0,55 a 0,83; p < 0,001; RR = 0,81; IC95% 0,66 a 0,99; p = 0,04; respectivamente). Para o desfecho sangramento não ameaçador à vida o tratamento com varfarina foi melhor do o tratamento com dabigatrana 110 mg e 150 mg (RR = 0,94; IC95% 0,78 a 1,15; p = 0,56; RR = 1,07; IC95% 0,89 a 1,29; p = 0,47; respectivamente), porém os resultados não foram estatisticamente significantes (37).

As taxas de sangramento gastrointestinal foram melhores com varfarina em comparação ao tratamento com dabigatrana 110 mg e 150 mg (RR = 1,10; IC95% 0,86 a 1,41; p = 0,43; RR = 1,50; IC95% 1,19 a 1,89; p < 0,001; respectivamente), entretanto apenas na comparação com a dosagem de 150 mg houve significância estatística (37).

Para o desfecho sangramento menor os resultados foram melhores com o tratamento com dabigatrana 110 mg e 150 mg em comparação ao tratamento com varfarina (RR = 0,79; IC95% 0,74 a 0,84; p < 0,001; RR = 0,91; IC95% 0,85 a 0,97; p = 0,005; respectivamente). Para o desfecho sangramento menor ou maior os resultados também favoreceram o tratamento com dabigatrana 110 mg e 150 mg em comparação ao tratamento com varfarina (RR = 0,78; IC95% 0,74 a 0,83; p < 0,001; RR = 0,91; IC95% 0,86 a 0,97; p = 0,002; respectivamente) (37).

O desfecho sangramento intracraniano foi melhor com o tratamento com dabigatrana 110 mg e 150 mg em comparação ao tratamento com varfarina (RR = 0,31; IC95% 0,20 a 0,47; p < 0,001; RR = 0,40; IC95% 0,27 a 0,60; p < 0,001; respectivamente), porém os resultados para o desfecho sangramento extracraniano foram melhores com varfarina em comparação ao tratamento com dabigatrana 110 mg e 150 mg (RR = 0,94; IC95% 0,80 a 1,10; p = 0,45; RR = 1,07; IC95% 0,92 a 1,25; p = 0,38; respectivamente), entretanto não foram estatisticamente significantes (37).

Para o desfecho composto de benefício líquido (AVC, embolia sistêmica, embolia pulmonar, infarto do miocárdio, morte e sangramento maior), os resultados não foram estatisticamente significantes na comparação entre dabigatrana 110 mg e varfarina (RR = 0,92; IC95% 0,84 a 1,02; p = 0,10), e foram estaticamente significantes na comparação entre dabigatrana 110 mg e varfarina (RR = 0,91; IC95% 0,82 a 1,00; p = 0,04) (37).

No estudo de extensão, RELY-ABLE, as taxas anuais de sangramento maior, sangramento extracraniano e sangramento menor foram estaticamente significantes maiores no tratamento com dabigatrana 150 mg em comparação ao tratamento com dabigatrana 110 mg (HR = 1,26; IC95% 1,04 a 1,53; HR = 1,23; IC95% 1,01 a 1,49; HR = 1,21; IC95% 1,07 a 1,36). Cumpre salientar que para os desfechos sangramento ameaçador à vida, sangramento gastrointestinal, sangramento intracraniano e sangramento fatal os resultados não foram estaticamente significantes (44).



No estudo de Chan e col. (2016) os pacientes tratados com Dabigatrana, após resposta inadequada com varfarina, versus varfarina isoladamente tiveram um menor risco de ter hemorragia intracraniana (HR = 0,50; IC95% 0,33-0,75, p = 0,008). No entanto, o desfecho hospitalizações por sangramento favoreceu o tratamento com varfarina isoladamente em comparação aos pacientes tratados com dabigatrana e resposta inadequada ao tratamento com varfarina (HR = 0,58; IC95% 0,46-0,74, p = 0,0001). Para a hemorragia gastrointestinal maior os resultados não foram estatisticamente significantes (46).

6.6.1.8 Eventos adversos

A dispepsia foi o único EA estatisticamente significativo maior nos pacientes tratados com dabigatrana 110 mg (688, 11,3%) e dabigatrana 150 mg (707, 11,8%) em comparação aos tratados com a varfarina (348, 5,8%) (p <0,001 para ambas as comparações) (37). Todos os outros EAs não foram estatisticamente significantes.

Durante o estudo de extensão, RELY-ABLE, ocorreram EA graves em 1067 (36,3%) e 982 (33,7%) pacientes que receberam dabigatrana 150 e 110 mg, respectivamente. Os sintomas dispépticos foram relatados em 141 (4,8%) e 156 (5,3%) dos pacientes que receberam dabigatrana 110 e 150 mg, respectivamente (44).

6.6.2 Idarucizumabe

6.6.2.1 Reversão da dabigatrana

Na entrada do estudo de Pollack e col (2017), 461 dos 503 pacientes (91,7%; 276 no grupo A e 185 no grupo B) tiveram um tempo prolongado de TP diluída ou o tempo de coagulação com ecarina e foram incluídos na análise de eficácia primária. A reversão percentual máxima mediana dentro de 4 horas após a administração de idarucizumabe foi de 100% (IC95% 100 a 100), avaliada com base no TP diluída ou ecarina (42).

No estudo de Van der Wall e col. (2019), o tratamento com idarucizumabe foi considerado efetivo em 32 dos 48 (67%) pacientes com sangramento nos quais a avaliação foi possível (43).

No estudo de Bavalia e col. (2020) avaliou um total de 29 pacientes tratados com dabigatrana, em que 25 necessitavam da reversão do sangramento. Desses, cerca de 16 (64%) foram tratados com idarucizumabe 5 g. Além disso, dois pacientes, tratados com idarucizumabe, receberam concentrados de complexo protrombínico, como parte da estratégia de reversão do sangramento, e um foi tratado apenas com concentrados de complexo protrombínico e idarucizumabe. A hemostasia foi efetiva em 12 dos 16 pacientes tratados com idarucizumabe (75%; IC95% 51%-90%). O paciente que recebeu concentrados de complexo protrombínico como um único agente de reversão, apresentou sangramento intracerebral, foi classificado como hemostasia deficiente e faleceu no prazo de 1 dia no hospital. Nos oito pacientes que não receberam idarucizumabe, a hemostasia efetiva foi alcançada em quatro (50%; IC95%, 22% -79%). Todos os cinco (100%) pacientes que apresentaram indicação de intervenção urgente enquanto usavam dabigatrana foram tratados com idarucizumabe antes da intervenção. A taxa de hemostasia efetiva cirúrgica foi alcançada em todos



os pacientes (100%; IC95% 57% a 100%). Não ocorreram eventos tromboembólicos e um paciente morreu. (20%; 95% CI, 54% -62%) (48).

No estudo de Brennam e col. (2018), que avaliou 18 pacientes que necessitavam de reversão da dabigatrana em sangramento e seis submetidos para algum procedimento urgente, a maioria dos pacientes (74%) recebeu idarucizumabe por sangramento grave. O idarucizumabe foi administrado como um complemento ao tratamento padrão, que incluiu endoscopias, transfusões de produtos hemoderivados, ácido tranexâmico e hemostasia cirúrgica, conforme necessário. O sangramento foi controlado em 15 de 17 pacientes (88%).

6.6.2.2 Concentrações da dabigatrana e idarucizumabe

No estudo de Pollack e col. (2017), a concentração média da linha de base da dabigatrana livre foi de 110 mg por mililitro no grupo A e 73,6 ng por mililitro no grupo B; após a administração de idarucizumabe, a concentração foi de 20 ng por mililitro ou menos em todos os pacientes, exceto três, que puderam ser avaliados. As concentrações não ligadas de dabigatrana permaneceram abaixo de 20 ng por mililitro por 24 horas na maioria dos pacientes; no entanto, o reaparecimento de níveis acima de 20 ng por mililitro foi observado em 114 de 497 pacientes (23%), principalmente após 12 horas, com 67 pacientes apresentando níveis elevados apenas na medição de 24 horas. A concentração mediana de idarucizumabe, em 24 horas, havia diminuído para menos de 1% da mediana de pico, um achado consistente com a curta meia-vida do idarucizumabe (42). Apenas 9 dos 503 pacientes (1,8%) receberam mais de 5 g de idarucizumabe, incluindo os 3 do grupo A que tiveram sangramento recorrente; 7 receberam uma segunda dose de idarucizumabe e um paciente recebeu duas doses adicionais por apresentar sangramento recorrente ou submetido a um segundo procedimento cirúrgico de urgência. Um paciente recebeu uma segunda dose com erro (42).

6.6.2.3 Sangramento

No estudo de Pollack e col. (2017), cerca de 203 pacientes no grupo A, 134 (67,7%) confirmaram a interrupção do sangramento em 24 horas; sendo que o tempo médio para hemostasia após a administração de idarucizumabe foi de 2,5 horas (IC95% 2,2 a 3,9). Nos 69 pacientes restantes, o sangramento parou antes do tratamento em dois pacientes e nos outros 67 pacientes não pode ser determinado (42). Entre os 197 pacientes do grupo B submetidos a cirurgia ou intervenção, a hemostasia periprocedimento foi avaliada como normal em 184 pacientes (93,4%), levemente anormal em 10 (5,1%) e moderadamente anormal em 3 (1,5%); nenhum paciente apresentou hemostasia gravemente anormal. Muitos pacientes receberam transfusões e outros produtos sanguíneos (42).

No estudo de Van der Wall e col. (2019), que avaliou 88 pacientes tratados com idarucizumabe, ocorreram quatro complicações trombóticas e quatro pacientes sofreram ressangramento durante os 90 dias de seguimento, após o tratamento com idarucizumabe. Cumpre ressaltar que todos os pacientes apresentaram sangramento no início do tratamento. Um homem de 65 anos de idade que desenvolveu AVC isquêmico no primeiro dia após a administração do idarucizumabe também desenvolveu um importante ressangramento pericárdico após seis dias, após o reinício da terapia

anticoagulante. Outros eventos hemorrágicos consistiram em um pericárdio fatal (após a retomada do dabigatrana) e duas hemorragias menores (antes da retomada da anticoagulação), todas ocorrendo em dez dias. Não foi observada diferença significativa entre a eficácia do sangramento intracraniano e extracraniano (RR = 1,2; IC95% 0,53-2,7), bem como no sangramento traumático e não traumático (RR = 1,5; IC95% 0,40-6,1). Sete dos 16 pacientes (44%) com sangramento (cinco intracranianos) que não alcançaram hemostasia efetiva morreram em comparação com dois dos 31 pacientes (6,5%) com hemostasia efetiva (RR = 7,0; IC95% 1,6-30). A hemostasia eficaz do uso adequado de idarucizumabe foi comparável a todas as administrações, alcançada em 28 de 38 pacientes (74%) (43).

6.6.2.4 Mortalidade

No estudo de Pollack e col. (2017), que contou com 301 pacientes no grupo A e 202 no grupo B, a taxa de mortalidade geral em 30 dias foi de 13,5% no grupo A e 12,6% no grupo B, e a taxa de mortalidade correspondente em 90 dias, estimada pelo método de *Kaplan-Meier*, foi de 18,8% e 18,9%, respectivamente. O número de mortes que ocorreram dentro de 5 dias após o tratamento foi de 19 (6,3%) no grupo A e 16 (7,9%) no grupo B. A taxa de mortalidade em 30 dias foi de 16,4% entre os pacientes com hemorragia intracraniana, 11,1% entre os pacientes com sangramento gastrointestinal e 12,7% entre os pacientes com sangramento em outros locais (42).

No estudo de Van der Wall e col. (2019) foram avaliados 88 pacientes com período de seguimento de 90 dias. Cerca de 17 pacientes morreram (19%); sendo que dez (11%) dentro de cinco dias. Desses 17 pacientes, 12 apresentaram sangramento (seis intracranianos) e cinco foram submetidos a intervenção urgente. As causas de morte em cinco dias foram: sepse (três pacientes), choque pós-operatório (três pacientes; um possivelmente relacionado a sangramento), sangramento intracraniano (dois pacientes), sangramento pericárdico (um paciente) e sangramento pulmonar (um paciente). Outras causas de morte após cinco dias foram sepse (três pacientes), desconhecida (dois pacientes), sangramento intracraniano (um paciente), sangramento pericárdico (um paciente) e embolia pulmonar (um paciente) (43).

No estudo Barber e col. (2020), com 51 pacientes que receberam idarucizumabe e 1.285 pacientes não expostos ao tratamento com idarucizumabe, a mortalidade foi avaliada em sete dias. Cerca de três (5,9%) pacientes tratados com idarucizumabe e 101 (7,9%) dos pacientes não tratados com idarucizumabe morreram em sete dias (*odds ratio* ajustado [ORa] = 0,73; IC95% 0,22-2,39; p = 0.90) (47).

No Estudo de Bavalia e col. (2020), a mortalidade foi avaliada em 30 dias em 25 pacientes que tiveram sangramento com o tratamento com dabigatrana. Dos 16 pacientes tratados com idarucizumabe (N = 25), três faleceram em 30 dias (18%; IC95%, 6% -41%) e nenhum evento tromboembólico ocorreu (48). Dos oito pacientes não tratados com idarucizumabe, três (38%; IC95% 14% -70%) morreram em 30 dias (48).

No estudo de Brennam e col. (2018), que avaliou 18 pacientes que necessitavam de reversão da dabigatrana em sangramento e seis submetidos para algum procedimento urgente, cerca de seis pacientes (26%) morreram dos seguintes

motivos: dois por choque cardiogênico, um por sangramento gastrointestinal, um por aspiração, um por insuficiência respiratória e um por sepse (49).

No estudo de Küpper e col. (2019), que avaliou 32 pacientes tratados com idarucizumabe, dez pacientes (31%) morreram (incluindo cinco pacientes [16%] com sangramento intracraniano e dois pacientes com AVC isquêmico [6%]) (50).

No estudo de Singh e col. (2019), que avaliou 112 pacientes tratados com idarucizumabe em comparação aos 217 pacientes não tratados com idarucizumabe, os achados demonstraram que os indivíduos com sangramento intracraniano tratados com idarucizumabe em comparação aos não tratados com idarucizumabe tiveram uma maior proporção de mortalidade (13/112 [11,6%] vs. 6/217 [2,8%]; $p = 0,0011$). A taxa de mortalidade na hemorragia intracraniana, após a inclusão dos pacientes que receberam serviços de cuidados paliativos, foi de 17,65% nos tratados com idarucizumabe em comparação aos não tratados com idarucizumabe 7,58% (51).

6.6.2.5 Eventos trombóticos

No estudo de Pollack e col. (2017), os eventos trombóticos ocorreram em 24 dos 503 pacientes (4,8%; 14 no grupo A e 10 no grupo B) dentro de 30 dias após o tratamento e em 34 pacientes (6,8%; 19 no grupo A e 15 no grupo B) dentro de 90 dias. Durante o seguimento de 90 dias, a terapia antitrombótica (incluindo tratamento com doses profiláticas ou terapêuticas de um anticoagulante ou com um medicamento antiplaquetário) foi reiniciada em 72,8% dos pacientes do grupo A e em 90,1% do grupo B, em média de 13,2 dias e 3,5 dias, respectivamente, após a administração de idarucizumabe. Cerca de 72 horas, após a administração de idarucizumabe, a terapia antitrombótica foi reiniciada em 69 dos 301 pacientes do grupo A (22,9%), com 10,1% dos pacientes recebendo dabigatrana e em 135 dos 202 pacientes do grupo B (66,8%) , com 25,9% recebendo dabigatrana (42).

No estudo de Van der Wall e col. (2019), que avaliou 88 pacientes tratados com idarucizumabe, os eventos trombóticos foram: dois AVC isquêmicos, ocorrendo no primeiro dia (antes da retomada da anticoagulação), seguidos de outros 41 AVC isquêmicos (após a retomada da anticoagulação), e duas embolias pulmonares (uma fatal), ocorrendo no dia cinco (antes da retomada da anticoagulação) e 21 (após a retomada da dabigatrana) (43).

O estudo de Barber e col. (2020), com 51 pacientes que receberam idarucizumabe e 1.285 pacientes não expostos ao tratamento com idarucizumabe, que avaliou o déficit neurológico relacionado ao AVC pela escala NIHSS, não houve diferença na mudança da escala da linha de base para 24 horas nos pacientes em que essas informações foram registradas. A sICH ocorreu em dois ($N = 51$; 3,9%) dos pacientes tratados com idarucizumabe e em 49 (3,8%) dos pacientes não tratados com idarucizumabe (ORa = 0,87; IC95% 0,12-4,62; $p = 0,87$). Nenhum dos pacientes tratados com idarucizumabe apresentou uma complicação trombótica significativa, como infarto do miocárdio ou embolia pulmonar nos primeiros 7 dias, e nenhum deles necessitou de hemicraniectomia (47).

O estudo de Küpper e col. (2019), que avaliou 32 pacientes tratados com idarucizumabe, apontou para oito pacientes com pontuação entre 0-2 na mRS, classificados como independentes, três pacientes tiveram a pontuação 3 na mRS 3, classificados como incapazes e independentes, e oito pacientes tiveram um resultado desfavorável com uma pontuação de 4-5 mRS com incapacidade grave (50).

No estudo de Singh e col. (2019), que avaliou 112 pacientes tratados com idarucizumabe em comparação aos 217 pacientes não tratados com idarucizumabe, os achados demonstraram um menor número de TEV em pacientes tratados com idarucizumabe em comparação aos não tratados com idarucizumabe (0,9% vs. 10,1%, $p = 0,0011$).

6.6.2.6 Adequação do uso de idarucizumabe

O uso inadequado de idarucizumabe ocorreu em 25 pacientes (N= 53, 28%). No grupo que necessitou de alguma intervenção cirúrgica, o uso inadequado ocorreu em cerca de 14 de 35 pacientes (40%). Cerca de 14 intervenções poderiam ter sido adiadas por pelo menos oito horas. No grupo da emergência de sangramento 11 de 53 pacientes (21%) usaram o idarucizumabe de forma inadequada (oito dessas 11 (72%) complicações hemorrágicas não foram consideradas incontroláveis). Aproximadamente três pacientes com sangramento (5,7%) não apresentaram níveis plasmáticos de dabigatrana; dois tiveram uma última ingestão > 72 h, bem como níveis normalizados de tempo de tromboplastina parcial ativada, e um paciente usou rivaroxabana em vez de dabigatrana. Quase todos os eventos hemorrágicos, considerados como uso inadequado, estavam localizados no trato gastrointestinal (73%) (43).

6.6.2.7 Eventos adversos

Anticorpos anti-idarucizumabe foram detectados em 28 dos 501 pacientes que puderam ser avaliados (5,6%). Desses 28 pacientes, 19 apresentaram resultado positivo para anticorpos preexistentes que eram reativos cruzados com idarucizumabe antes da administração e 9 tiveram anticorpos que se desenvolveram durante o tratamento. Os títulos de anticorpos eram geralmente baixos (mediana, 4; intervalo interquartil, 2 a 8), e os anticorpos preexistentes não tinham efeito detectável na atividade do idarucizumabe. Os EA graves que ocorreram dentro de 5 dias após a administração de idarucizumabe foram relatados em 117 pacientes (23,3%): 66 no grupo A (21,9%) e 51 no grupo B (25,2%). No grupo A, o evento mais frequente foi a confusão mental (que ocorreu em 2,3% dos pacientes); no grupo B, os eventos mais frequentes foram: a parada cardíaca e o choque séptico (que ocorreram em 3,5% e 3,0% dos pacientes, respectivamente) (42).

No geral, a terapia antitrombótica foi reiniciada em 60 de 88 pacientes (68%); em 31 de 35 pacientes (89%) que necessitam de intervenção após uma mediana de três dias (intervalo interquartil = 1–5) e em 30 de 53 pacientes (57%) que apresentam sangramento após uma mediana de seis dias (intervalo interquartil = 3-11). Um total de 51 pacientes (58%) reiniciou o dabigatrana e nove pacientes foram trocados para outros regimes antitrombóticos; cinco para AVK, três para heparina de baixo peso molecular (um profilático e dois terapêuticos) e um para apixabana (43).



6.8 Limitações

Na análise de risco de viés, o ECR RE-LY (37,38) que avaliou dabigatrana 110 mg e 150 mg em comparação ao tratamento com varfarina, a maioria dos domínios foram julgados como de baixo risco de viés pelo RoB 1,0, porém foi detectado alto risco de viés no domínio relato de desfecho seletivo. Nesse sentido, os achados do estudo devem ser vistos com parcimônia. Apenas dois estudos de coorte foram considerados de boa qualidade: Chan e col. (2016) (46) e Singh e col. (2019) (51). É importante ressaltar que o estudo Pollack e col. (2017) (39,42), apresentado pelo demandante, para os pacientes tratados com idarucizumabe foi classificado como de baixa qualidade, pois não tinha comparador. Além disso, os estudos conduzidos por Van der Wall e col. (2018) (43), Barber e col. (2020) (47), Bavalia e col. (2019) (48), Brennan e col. (2018) (49) e Küpper e col. (2019) (50) foram classificados como de baixa qualidade metodológica pela NOS, pois não possuem comparabilidade entre as coortes.

Em relação a não inferioridade entre o tratamento da dabigatrana 110 mg e 150 mg em comparação ao tratamento com varfarina, o estudo RE-LY demonstrou a não inferioridade da dabigatrana para o principal desfecho AVC ou embolia sistêmica. Além disso, a dose de 150 mg de dabigatrana foi superior à varfarina (RR = 0,66; IC95% 0,53 a 0,82; $p < 0,001$) para o desfecho AVC/embolia. Ademais, os desfechos AVC hemorrágico, sangramento maior, sangramento não ameaçador a vida; sangramento menor, sangramento menor ou maior, sangramento intracraniano favoreceram dabigatrana 110 mg em comparação ao tratamento com varfarina, e os desfechos AVC hemorrágico, AVC isquêmico, mortalidade por causas vasculares, sangramento menor, sangramento menor ou maior, sangramento intracraniano, desfecho composto (AVC, embolia sistêmica, embolia pulmonar, infarto do miocárdio, morte e sangramento maior) favoreceram dabigatrana 150 mg em comparação ao tratamento com varfarina. Entretanto, a varfarina foi melhor que a dabigatrana 150 mg para os desfechos infarto do miocárdio e sangramento gastrointestinal, inclusive, os resultados foram estatisticamente significantes. O estudo de Chan e col. (2016) apontou para resultados divergentes aos encontrados no ECR RE-LY em relação ao desfecho AVC isquêmico (HR= 0,58; IC95% 0,46–0,73) e mortalidade por qualquer causa (HR= 0,36; IC95% 0,29–0,46) para pacientes tratados com dabigatrana 110 mg, pois os resultados favoreceram o tratamento com dabigatrana no estudo de coorte e no ECR não. Contudo, o estudo observacional demonstrou resultados convergentes para o desfecho AVC isquêmico (HR= 0,58; IC95% 0,46–0,73), mortalidade por qualquer causa (HR= 0,36; IC95% 0,29–0,46) e sangramento intracraniano (HR= 0,50; IC95% 0,33–0,75) para pacientes tratados com dabigatrana 150 mg. Cumpre ressaltar que o estudo Chan e col. (2016) foi considerado como de boa qualidade metodológica pela *Newcastle-Ottawa Scale*, porém é observacional e os achados devem ser vistos com prudência.

Em relação ao tratamento com idarucizumabe, a maioria dos estudos recuperados não tinha grupo comparador. Nesse sentido, a falta do grupo comparador é uma grande limitação de todos incluídos no relatório. A avaliação da efetividade foi feita de maneira heterogênea e a maioria dos desfechos eram intermediários. Para o desfecho intermediário reversão da dabigatrana, em pessoas que precisavam fazer uma intervenção urgente ou tinham um sangramento, os estudos relataram uma maior proporção de indivíduos com a reversão completa (variando entre 67% a

100% de reversão nos indivíduos avaliados). Entretanto, os achados apontam para uma proporção considerável de mortalidade (variando entre 6,3% a 31%). Em um dos poucos estudos comparativos, Singh e col. (2019), os indivíduos com sangramento intracraniano tratados com idarucizumabe em comparação aos não tratados com idarucizumabe tiveram uma maior proporção de mortalidade (13/112 [11,6%] vs. 6/217 [2,8%]; $p = 0,0011$). No que diz respeito aos eventos trombóticos, os estudos demonstram para uma maioria de pacientes que tiveram novos episódios durante o tratamento com idarucizumabe. No entanto, o estudo conduzido por Singh e col. (2019), que avaliou 112 pacientes tratados com idarucizumabe em comparação aos 217 pacientes não tratados com idarucizumabe, evidenciou um menor número de eventos trombóticos em pacientes tratados com idarucizumabe em comparação aos não tratados com idarucizumabe (0,9% vs. 10,1%, $p = 0,0011$). Todavia, os dados estavam disponíveis para poucos pacientes o que inviabiliza a confiança dos achados.

Cumprе ressaltar que os estudos de mundo real incluídos são de baixa qualidade e os resultados devem ser visto com cautela.

6.9 Avaliação da qualidade da evidência

6.9.1 Avaliação da qualidade da evidência realizada pelo demandante

O demandante avaliou a evidência, enviada no dossiê (33), pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Segundo a Boehringer-Ingelheim, a qualidade da evidência para a maioria dos desfechos em ambas as comparações de dose apresentadas na publicação original e correções do RE-LY foi considerada moderada a alta. Além disso, a empresa declarou que principal causa de redução da qualidade da evidência foi imprecisão, em desfechos aos quais o IC95% incluía o limiar de não-significância ($RR = 1$), ou seja, apresentando incerteza se o efeito real seria positivo ou negativo. A qualidade da evidência foi rebaixada por risco de viés apenas nos desfechos compostos para os quais não tenham sido apresentados os resultados separados para cada componente, seguindo a indicação dos critérios do GRADE, onde pode-se considerar rebaixar a evidência quando um estudo prevê um desfecho composto mas não apresenta os resultados para seus componentes individuais (Quadro 10). Maiores detalhes podem ser consultados no dossiê do demandante no site da Conitec.

Quadro 10. Avaliação da qualidade da evidência, a partir do sistema GRADE realizada pelo demandante.

Desfecho	Dabigatrana 110mg vs. varfarina	Dabigatrana 150mg vs. varfarina
AVC/ES	⊕⊕○○ BAIXA *†	⊕⊕⊕○ MODERADA†
AVC	⊕⊕⊕○ MODERADA†	⊕⊕⊕⊕ ALTA
AVC isquêmico	⊕⊕⊕○ MODERADA†	⊕⊕⊕⊕ ALTA
AVC hemorrágico	⊕⊕⊕⊕ ALTA§	⊕⊕⊕⊕ ALTA§
IAM	⊕⊕⊕○ MODERADA†	⊕⊕⊕○ MODERADA†
EP	⊕⊕○○ BAIXA ‡	⊕⊕○○ BAIXA ‡
Hospitalização	⊕⊕○○ BAIXA *†	⊕⊕○○ BAIXA *†
Morte por causas vasculares	⊕⊕⊕○ MODERADA†	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Morte por todas as causas	⊕⊕⊕○ MODERADA†	⊕⊕⊕○ MODERADA†
Sangramento maior	⊕⊕⊕⊕ ALTA	⊕⊕⊕○ MODERADA†
Sangramento ameaçador à vida	⊕⊕⊕⊕ ALTA	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Sangramento menor	⊕⊕⊕⊕ ALTA	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Sangramento maior ou menor	⊕⊕⊕⊕ ALTA	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Hemorragia intracraniana	⊕⊕⊕⊕ ALTA§	⊕⊕⊕⊕ ALTA§
Hemorragia extracraniana	⊕⊕⊕○ MODERADA†	⊕⊕⊕○ MODERADA†
Sangramento gastrointestinal	⊕⊕⊕○ MODERADA†	⊕⊕⊕⊕ ALTA
AVC/ES/EP/IAM/morte/sangramento maior	⊕⊕⊕○ MODERADA†	⊕⊕⊕⊕ ALTA

Legenda. AVC: acidente vascular cerebral; EP: embolia pulmonar; ES: embolia sistêmica. Critérios para elevação ou redução da qualidade da evidência: *Risco de viés (relato seletivo). †Imprecisão. ‡Imprecisão muito grave; § Associação forte

6.9.2 Avaliação da qualidade da evidência realizada pela Secretaria-Executiva da Conitec da dabigatrana

A SE da Conitec realizou uma nova avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE, sendo consideradas diferentes características metodológicas e resultados provenientes do corpo de evidências para avaliação da qualidade dos seguintes desfechos para dabigatrana 110 mg e 150 mg: AVC ou embolia, AVC, AVC hemorrágico, AVC isquêmico, AVC sem incapacidade, AVC com incapacidade, Infarto do miocárdio, embolia pulmonar, hospitalizações, mortalidade por causas vasculares, mortalidade por qualquer causa, sangramento maior, sangramento ameaçador à vida, sangramento não ameaçador à vida, sangramento gastrointestinal, sangramento menor, sangramento maior ou menor, sangramento

intracraniano, sangramento extracraniano e desfecho composto de benefício líquido (AVC, embolia sistêmica, embolia pulmonar, infarto do miocárdio, morte e sangramento maior) Quadro 11.

Quadro 11. Avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE para dabigatrana realizado pela Secretaria-Executiva da Conitec.

Critérios para o rebaixamento da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Dabigatrana	varfarina	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica (dabigatrana 110mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	182/6015 (3.0%)	199/6022 (3.3%)	RR 0.91 (0.74 para 1.11)	3 menos por 1.000 (de 9 menos para 4 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Acidente vascular cerebral (dabigatrana 110mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	171/6015 (2.8%)	185/6022 (3.1%)	RR 0.92 (0.74 para 1.13)	2 menos por 1.000 (de 8 menos para 4 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Acidente vascular cerebral hemorrágico (dabigatrana 110mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	associação muito forte	14/6015 (0.2%)	45/6022 (0.7%)	RR 0.31 (0.17 para 0.56)	5 menos por 1.000 (de 6 menos para 3 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Acidente vascular cerebral isquêmico (dabigatrana com dosagens variadas versus varfarina) (seguimento: mediana 9,55 anos)												
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^c	grave ^d	grave ^e	grave ^b	nenhum	Dabigatrana 159/6015 versus varfarina 142/6022 (RR= 1,11; IC95% 0,89-1,40). Dabigatrana, após resposta inadequada com varfarina, versus varfarina isoladamente HR= 0,58 (IC95% 0,46–0,73).			⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO	
Acidente vascular cerebral sem incapacidade (dabigatrana 110mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	60/6015 (1.0%)	69/6022 (1.1%)	RR 0.86 (0.61 para 1.22)	2 menos por 1.000 (de 4 menos para 3 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Acidente vascular cerebral com incapacidade (dabigatrana 110mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)												

Critérios para o rebaixamento da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Dabigatrana	varfarina	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	112/6015 (1.9%)	118/6022 (2.0%)	RR 1.00 (0.73 para 1.22)	0 menos por 1.000 (de 5 menos para 4 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

Infarto do miocárdio (dabigatrana 110mg versus varfarina)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	86/6015 (1.4%)	63/6022 (1.0%)	RR 1.35 (0.98 para 1.87)	4 mais por 1.000 (de 0 menos para 9 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	--------------------------	---	---------------	---------

Embolia pulmonar (dabigatrana 110mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^f	nenhum	14/6015 (0.2%)	11/6022 (0.2%)	RR 1.26 (0.57 para 2.78)	0 menos por 1.000 (de 1 menos para 3 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------------	--------	----------------	----------------	--------------------------	--	---------------------	---------

Hospitalizações (dabigatrana 110 mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	2311/6015 (38.4%)	2458/6022 (40.8%)	RR 0.92 (0.87 para 0.97)	33 menos por 1.000 (de 53 menos para 12 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------------	-------------------	--------------------------	--	------------------	------------

Mortalidade por causas vasculares (dabigatrana 110mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	289/6015 (4.8%)	317/6022 (5.3%)	RR 0.90 (0.77 para 1.06)	5 menos por 1.000 (de 12 menos para 3 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	--------------------------	---	---------------	---------

Mortalidade por qualquer causa (dabigatrana com dosagens variadas versus varfarina) (seguimento: mediana 9,55 anos)

Critérios para o rebaixamento da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Dabigatrana	varfarina	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^c	grave ^d	grave ^e	grave ^b	nenhum	Dabigatrana 446/6015 versus varfarina 487/6022 (RR= 0,91; IC95% 0,80-1,03). Dabigatrana, após resposta inadequada com varfarina, versus varfarina isoladamente HR= 0.36 (IC95% 0,29–0,46).				⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Sangramento maior (dabigatrana 110mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	322/6015 (5.4%)	397/6022 (6.6%)	RR 0.80 (0.69 para 0.93)	13 menos por 1.000 (de 20 menos para 5 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	-----------------	--------------------------	---	------------------	---------

Sangramento ameaçador à vida (dabigatrana 110mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	145/6015 (2.4%)	212/6022 (3.5%)	RR 0.68 (0.55 para 0.83)	11 menos por 1.000 (de 16 menos para 6 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	-----------------	--------------------------	---	------------------	---------

Sangramento não ameaçador à vida (dabigatrana 110mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	198/6015 (3.3%)	208/6022 (3.5%)	RR 0.94 (1.78 para 1.15)	2 menos por 1.000 (de 5 mais para 27 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	--------------------------	--	---------------	------------

Sangramento gastrointestinal (dabigatrana 110mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	133/6015 (2.2%)	120/6022 (2.0%)	RR 1.10 (0.86 para 1.41)	2 mais por 1.000 (de 3 menos para 8 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	--------------------------	---	---------------	---------

Sangramento menor (dabigatrana 110mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

Critérios para o rebaixamento da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Dabigatrana	varfarina	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	1566/6015 (26.0%)	1931/6022 (32.1%)	RR 0.79 (0.74 para 0.84)	67 menos por 1.000 (de 83 menos para 51 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

Sangramento maior ou menor (dabigatrana 110mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	1740/6015 (28.9%)	2142/6022 (35.6%)	RR 0.78 (0.74 para 0.83)	78 menos por 1.000 (de 92 menos para 60 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------------	-------------------	--------------------------	--	---------------	------------

Sangramento intracraniano (dabigatrana 110mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

2	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^c	não grave	grave ^e	não grave	nenhum	Dabigatrana 27/6015 versus varfarina 87/6022 (RR= 0,31; IC95% 0,20-0,47). Dabigatrana, após resposta inadequada com varfarina, versus varfarina isoladamente HR= 0,50 (IC95% 0,33–0,75).			⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	--	--	--	------------------	---------

Sangramento extracraniano (dabigatrana 110mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	299/6015 (5.0%)	315/6022 (5.2%)	RR 0.94 (0.80 para 1.10)	3 menos por 1.000 (de 10 menos para 5 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	--------------------------	---	------------	---------

Desfecho composto de benefício líquido (AVC, embolia sistêmica, embolia pulmonar, infarto do miocárdio, morte e sangramento maior) (dabigatrana 110mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	844/6015 (14.0%)	901/6022 (15.0%)	RR 0.92 (0.84 para 1.02)	12 menos por 1.000 (de 24 menos para 3 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	------------------	--------------------------	--	------------	------------

Acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica (dabigatrana 150mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

Critérios para o rebaixamento da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Dabigatrana	varfarina	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	134/6076 (2.2%)	199/6022 (3.3%)	RR 0.66 (0.53 para 0.82)	11 menos por 1.000 (de 16 menos para 6 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

Acidente vascular cerebral (dabigatrana 150mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	122/6076 (2.0%)	185/6022 (3.1%)	RR 0.64 (0.51 para 0.81)	11 menos por 1.000 (de 15 menos para 6 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	-----------------	--------------------------	---	---------------	---------

Acidente vascular cerebral hemorrágico (dabigatrana 150mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	associação muito forte	12/6076 (0.2%)	45/6022 (0.7%)	RR 0.26 (0.14 para 0.49)	6 menos por 1.000 (de 6 menos para 4 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	------------------------	----------------	----------------	--------------------------	---	-----------	---------

Acidente vascular cerebral isquêmico (dabigatrana com dosagens variadas versus varfarina) (seguimento: mediana 9,55 anos)

2	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^c	não grave	grave ^e	não grave	nenhum	Dabigatrana 111/6076 versus varfarina 142/6022 (RR= 0,76; IC95% 0,60-0,98). Dabigatrana, após resposta inadequada com varfarina, versus varfarina isoladamente HR= 0.58 (IC95% 0,46-0,73).			⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	--	--	--	------------------	---------

Acidente vascular cerebral sem incapacidade (dabigatrana 150mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	44/6076 (0.7%)	69/6022 (1.1%)	RR 0.62 (0.43 para 0.91)	4 menos por 1.000 (de 7 menos para 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------	----------------	--------------------------	---	---------------	---------

Acidente vascular cerebral com incapacidade (dabigatrana 150 mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

Critérios para o rebaixamento da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Dabigatrana	varfarina	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	80/6076 (1.3%)	118/6022 (2.0%)	RR 0.66 (0.50 para 0.88)	7 menos por 1.000 (de 10 menos para 2 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

Infarto do miocárdio (dabigatrana 150mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	89/6076 (1.5%)	63/6022 (1.0%)	RR 1.38 (1.00 para 1.91)	4 mais por 1.000 (de 0 menos para 10 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------	----------------	--------------------------	--	---------------	---------

Embolia pulmonar (dabigatrana 150mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^f	nenhum	18/6076 (0.3%)	11/6022 (0.2%)	RR 1.61 (0.76 para 3.42)	1 mais por 1.000 (de 0 menos para 4 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------------	--------	----------------	----------------	--------------------------	---	------------------	---------

Hospitalizações (dabigatrana 150 mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	2430/6076 (40.0%)	2458/6022 (40.8%)	RR 0.97 (0.92 para 1.03)	12 menos por 1.000 (de 33 menos para 12 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-------------------	-------------------	--------------------------	---	------------	------------

Mortalidade por causas vasculares (dabigatrana 150mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	274/6076 (4.5%)	317/6022 (5.3%)	RR 0.85 (0.72 para 0.99)	8 menos por 1.000 (de 15 menos para 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	-----------------	--------------------------	--	---------------	---------

Mortalidade por qualquer causa (dabigatrana com dosagens variadas versus varfarina) (seguimento: mediana 9,55 anos)

Critérios para o rebaixamento da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Dabigatrana	varfarina	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^c	grave ^d	grave ^e	grave ^b	nenhum	Dabigatrana 438/6076 versus varfarina 487/6022 (RR= 0,88; IC95% 0,77-1,0). Dabigatrana, após resposta inadequada com varfarina, versus varfarina isoladamente HR= 0,36 (IC95% 0,29–0,46).		⊕○○○ MUITO BAIXA		CRÍTICO	

Sangramento maior (dabigatrana 150mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	375/6076 (6.2%)	397/6022 (6.6%)	RR 0.93 (0.81 para 1.07)	5 menos por 1.000 (de 13 menos para 5 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	--------------------------	---	---------------	---------

Sangramento ameaçador à vida (dabigatrana 150mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	175/6076 (2.9%)	212/6022 (3.5%)	RR 0.81 (0.66 para 0.99)	7 menos por 1.000 (de 12 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	-----------------	--------------------------	--	------------------	---------

Sangramento não ameaçador à vida (dabigatrana 150mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	226/6076 (3.7%)	208/6022 (3.5%)	RR 1.07 (0.89 para 1.29)	2 mais por 1.000 (de 4 menos para 10 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	--------------------------	--	---------------	---------

Sangramento gastrointestinal (dabigatrana 150mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	182/6076 (3.0%)	120/6022 (2.0%)	RR 1.50 (1.19 para 1.89)	10 mais por 1.000 (de 4 mais para 18 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	-----------------	--------------------------	--	------------------	---------

Sangramento menor (dabigatrana 150mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

Critérios para o rebaixamento da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Dabigatrana	varfarina	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	1787/6076 (29.4%)	1931/6022 (32.1%)	RR 0.91 (0.85 para 0.97)	29 menos por 1.000 (de 48 menos para 10 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

Sangramento maior ou menor (dabigatrana 150mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	1977/6076 (32.5%)	2142/6022 (35.6%)	RR 0.91 (0.86 para 0.97)	32 menos por 1.000 (de 50 menos para 11 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-------------------	-------------------	--------------------------	--	---------------	------------

Sangramento intracraniano (dabigatrana 150mg versus varfarina) (seguimento: mediana 9,55 anos)

2	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^c	não grave	grave ^e	não grave	nenhum	Dabigatrana 36/6076 versus varfarina 87/6022 (RR= 0,40; IC95% 0,27-0,60). Dabigatrana, após resposta inadequada com varfarina, versus varfarina isoladamente HR= 0,50 (IC95% 0,33-0,75).			⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	--	--	--	------------------	---------

Sangramento extracraniano (dabigatrana 150mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	342/6076 (5.6%)	316/6022 (5.2%)	RR 1.07 (0.92 para 1.25)	4 mais por 1.000 (de 4 menos para 13 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------	-----------------	--------------------------	--	------------	---------

Desfecho composto de benefício líquido (AVC, embolia sistêmica, embolia pulmonar, infarto do miocárdio, morte e sangramento maior) (dabigatrana 150mg versus varfarina) (seguimento: mediana 2 anos)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	832/6076 (13.7%)	901/6022 (15.0%)	RR 0.91 (0.82 para 1.00)	13 menos por 1.000 (de 27 menos para 0 menos)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	------------------	--------------------------	---	------------	------------

Legenda. IC: Intervalo de Confiança; RR: Risk ratio; **a.** Foi verificado relato seletivo de desfecho, pois existem divergências entre o protocolo publicado no clinicaltrials e o ECR para os desfechos secundários combinados que não foram apresentados (AVC/eventos embólicos sistêmicos/morte por todas as causas; AVC/eventos embólicos sistêmicos/embolia pulmonar/infarto agudo miocárdio/morte vascular); **b.** As magnitudes do intervalo de confiança foram amplas e cruzaram o 1. Ou seja, a variação dos possíveis valores verdadeiros é grande, a ponto de comprometer a relevância clínica dos achados; **c.** Foi incluído um estudo observacional considerado de boa qualidade metodológica, porém o ensaio clínico possui alto risco de viés do domínio de relato seletivo

de desfecho; **d.** Os resultados do ensaio clínico randomizado divergem do estudo observacional. O primeiro não favorece ao tratamento dabigatrana e o segundo favorece ao tratamento com dabigatrana; **e.** O estudo observacional não relata as dosagens de dabigatrana de forma individualizada; **f.** As magnitudes do intervalo de confiança foram bastantes amplos (cruzaram o 1 e ficaram perto do 0). Ou seja, a variação dos possíveis valores verdadeiros é grande, a ponto de comprometer a relevância clínica dos achados.



6.9.3 Avaliação da qualidade da evidência realizada pela Secretaria-Executiva da Conitec do idarucizumabe

A SE da Conitec realizou uma avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE, sendo consideradas diferentes características metodológicas e resultados provenientes do corpo de evidências para avaliação da qualidade dos seguintes desfechos para idarucizumabe: reversão da dabigatrana, mortalidade e eventos trombóticos. Outros desfechos não foram considerados, pois foram heterogêneos e alguns não tinham relevância clínica (p.e., Concentrações da dabigatrana e idarucizumabe).

Quadro 12. Avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE para idarucizumabe realizado pela Secretaria-Executiva da Conitec.

Critérios para o rebaixamento da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Idarucizumabe	Sem Idarucizumabe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Reversão da dabigatrana (seguimento: média 2,13 anos)												
4	estudo observacional	muito grave ^a	não grave	muito grave ^b	muito grave ^c	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	A reversão da dabigatrana pelo idarucizumabe variou entre 67% a 100%.		⊕○○○ MUITO BAIXA		NÃO IMPORTANTE	
Mortalidade (seguimento: média 1,50 anos)												
7	estudo observacional	muito grave ^a	não grave	muito grave ^b	muito grave ^c	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	As taxas de mortalidade com idarucizumabe variaram entre 6,3% a 31%. Barber e col. (2020) – p = 0,90 Três (N = 51; 5,9%) Com idarucizumabe 101 (N = 1285; 7,9%) Sem idarucizumabe Singh e col. (2019) – p = 0,0011 13/112 [11,6%] – Com Idarucizumabe 6/217 [2,8%] – Sem idarucizumabe		⊕○○○ MUITO BAIXA		CRÍTICO	

Eventos trombóticos (seguimento: média 2,28 anos)

Critérios para o rebaixamento da qualidade da evidência							Número de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Idarucizumabe	Sem Idarucizumabe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
5	estudo observacional	muito grave ^a	não grave	muito grave ^b	muito grave ^c	todos os potenciais fatores de confusão sugeririam um efeito espúrio e, mesmo assim, nenhum efeito foi observado.	Pollack e col. 2017 30 dias Grupo A (301 pacientes; 14; 4,8%) Grupo B (202 pacientes; 10; 5%) 90 dias Grupo A (301 pacientes; 19; 6,8%) Grupo B (202 pacientes; 15; 7%) Van der Wall e col. 2019 66 (N = 88; 75%) Barber e col. 2020 – (ORa = 0,87; IC95% 0,12-4,62; p = 0,87) Dois (N = 51; 3,9%) Com idarucizumabe 49 (N = 1285; 3,8%) Sem idarucizumabe Küpper e col. 2019 oito pacientes com pontuação entre 0-2 na mRS, classificados como independentes três pacientes tiveram a pontuação 3 na mRS 3, classificados como incapazes e independentes oito pacientes tiveram um resultado desfavorável com uma pontuação de 4-5 mRS com incapacidade grave Singh e col. (2019) – p = 0,0011 0,9%– Com Idarucizumabe 10,1% – Sem idarucizumabe				⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Legenda. IC: Intervalo de Confiança; **a.** Os estudos observacionais de uma maneira geral obtiveram uma baixa qualidade metodológica; **b.** Os estudos em sua maioria não tinham grupo comparador; **c.** Os estudos obtiveram uma importante variação nos resultados.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Apresentação do modelo de avaliação econômica

O demandante delineou em sua proposta um estudo de custo-efetividade para utilização da dabigatrana com idarucizumabe em comparação com varfarina para pacientes diagnosticados com FA com pelo menos um fator de risco adicional para AVC ou embolia (conforme definido pelo escore de estratificação de risco CHADS₂) ou com fração de ejeção ventricular esquerda comprometida, elegíveis para tratamento anticoagulante. O Quadro 13 descreve de forma resumida a modelagem proposta pelo demandante (33).

Quadro 13. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
Tipo de estudo	Custo-efetividade.	Adequado, pois a eficácia é diferente entre as tecnologias.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção versus comparador)	Dabigatrana em dose sequencial (150 mg em pacientes com idade < 80 anos e 110 mg em pacientes com idade ≥ 80 anos) com idarucizumabe versus varfarina 5 mg com produtos hemoderivados para controle do sangramento	Adequado. O demandante comparou com a atual alternativa para o tratamento de fibrilação atrial não valvar disponível no SUS.
População em estudo e subgrupos	Pacientes diagnosticados com FA com pelo menos um fator de risco adicional para AVC ou embolia (conforme definido pelo escore de estratificação de risco CHADS ₂) ou com fração de ejeção ventricular esquerda comprometida, elegíveis para tratamento anticoagulante.	Adequado à proposta de incorporação.
Desfechos de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade (<i>quality-adjusted life years</i> – QALY) e anos de vida ganhos (AVG).	Adequado à proposta de incorporação, ao desenho de estudo escolhido (custo-efetividade).
Horizonte temporal	Até o fim da vida (<i>lifetime horizon</i>), limitado à idade máxima de 100 anos.	Parcialmente. A adoção de um horizonte temporal até o fim da vida é consistente devido ao estado crônico da fibrilação atrial, mas deve adotar a expectativa de vida média da doença, sendo equivocado usar uma expectativa de vida na coorte hipotética não condizente com a história natural da doença.
Taxa de desconto	5% para custos e efetividade.	Adequado. Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (76).
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde.	Adequado à proposta de incorporação.
Medidas da efetividade	Acidente vascular isquêmico primário ou recorrente, acidente vascular hemorrágico, ataque isquêmico transitório, embolia sistêmica, infarto agudo do miocárdio,	Adequado. Os desfechos são compatíveis com a história natural da doença.



	hemorragia intracraniana, hemorragia extracraniana, sangramentos menores e morte.	
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	As utilidades foram extraídas dos estudos de Sullivan e col. (2006) (77) e Tengs e col. (2003) (78)	Parcialmente. Os estudos não possuem as utilidades específicas para pacientes com fibrilação atrial não valvar tratados com dabigatrana e sim de outras populações. O estudo de custo-efetividade de Sullivan e col. comparou a varfarina ao tratamento habitual. O estudo de revisão sistemática de Tengs e col. usou dados de vinte estudos para estratificar a qualidade de vida de pacientes com acidente vascular cerebral.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Os custos inseridos no modelo foram custos diretos relacionados aos tratamentos anticoagulantes e ao manejo de eventos	Parcialmente. Os custos da varfarina não estão claros, pois o demandante não informa se usou o custo do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais. Os custos do AVC agudo foram obtidos em um estudo para pacientes com diabetes tipo 2 de Santoni e col. 2018 (baseado na opinião de especialistas de R\$ 1.033). Os custos do AVC crônico baseado no estudo de Ribeiro e col. 2005 que investigaram o custo anual do manejo da cardiopatia isquêmica crônica no Brasil com 147 pacientes em uma coorte em único hospital. Os indivíduos com eventos cardiovasculares tiveram um custo 3 vezes maior que aqueles sem eventos descritos no período (R\$ 4.626,00 vs. R\$ 1.312,00, $p=0,001$) (79,80). Assim, os dados dos custos são confusos, pois não condizem com as referências e existe a necessidade de melhorar esses pontos no modelo.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$)	Adequado à proposta de incorporação, na perspectiva do SUS.
Método de modelagem	Markov	Adequado à proposta de incorporação, considerando o caráter crônico da doença.
Pressupostos do modelo	- O acidente vascular cerebral em pacientes com FA são mais graves do que na população em geral e são frequentemente associados com incapacidade a longo	Parcialmente. O uso do medicamento alteplase para o tratamento de AVC isquêmico foi



prazo, assim como premissa conservadora, foi assumido que os pacientes não poderiam melhorar de seus níveis de incapacidade resultantes os eventos como acidente vascular cerebral isquêmico, acidente vascular cerebral hemorrágico e hemorragia intracraniana, enquanto manutenção do estado ou piora do *status* funcional era permitida, tanto em eventos primários como recorrente;

- As taxas de mortalidade resultantes diretamente de acidente vascular cerebral foram assumidas como independentes do histórico prévio de acidente vascular cerebral dos pacientes;
- Após a hemorragia intracraniana ou acidente vascular cerebral hemorrágico os pacientes interromperam permanentemente o tratamento anticoagulante;
- Assumiu-se que 50% dos pacientes que apresentam hemorragia extracraniana interrompem permanentemente o tratamento, enquanto os demais interrompem por apenas um ciclo;
- Foi considerado que 100% dos pacientes com acidentes isquêmico, sangramentos graves ameaçadores à vida ou que necessitem de cirurgias de emergência em uso de dabigatrana utilizariam idarucizumabe para reversão do efeito anticoagulante para então serem submetidos ao tratamento de suporte. Pacientes em uso de varfarina ou sem tratamento receberam apenas tratamento de suporte (isto é, uso de produtos hemoderivados para controle de sangramento);
- Especificamente para o acidente vascular isquêmico, assumiu-se que o uso de idarucizumabe permite que os pacientes recebam tratamento trombolítico agudo com alteplase (Actilyse®), obtendo benefício clínico de redução do nível de incapacidade e de mortalidade resultante com seu uso;
- Pacientes que necessitaram de cirurgias de emergência poderiam apresentar três desfechos: hemorragia grave, hemorragia leve e ausência de hemorragia. Não foi computada mortalidade adicional por cirurgias de emergência, pois as consequências por sangramentos maiores decorridos de cirurgias de emergência no RE-LY já foram contempladas pelas estimativas de sangramentos graves no modelo.
- O modelo prevê a possibilidade de transição da terapia anticoagulante de primeira linha para uma outra terapia como segunda linha, mas foi adotada a premissa de que não haveria terapia subsequente à interrupção do tratamento.

considerado inadequado, pois não foi adicionado nenhum tratamento aos pacientes na coorte hipotética com varfarina, ou seja, existem desequilíbrio entre as coortes hipotéticas. Além disso, o uso do alteplase considera um cenário que não existe atualmente, pois os dois medicamentos, dabigatrana e idarucizumabe, não estão incorporados no SUS.



Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foi conduzida análise de sensibilidade determinística e análise de sensibilidade probabilística.	Parcialmente. O demandante não apresenta as variáveis que foram usadas para a análise de sensibilidade probabilística. Como o modelo possui muitas premissas, como descrito anteriormente, é necessário um detalhamento de cada variável com suas respectivas distribuições para entender se a modelagem teve suas incertezas tratadas de forma adequada, bem como dos seus respectivos intervalos de confiança, bem como as fontes utilizadas para assumir os intervalos de confiança. Cumpre ressaltar que o demandante enviou o modelo, mas na análise de sensibilidade probabilística não fica claro como foram usadas as distribuições estatísticas no software Excel.
---	--	---

O tratamento com dabigatrana em dose sequencial (150mg para pacientes com idade < 80 anos e 110mg para idade ≥ 80 anos) resultou em aproximadamente 7,26 QALY vs. 6,90 QALY com o tratamento com varfarina 5 mg. Além disto, o tratamento com dabigatrana apresentou 9,45 AVG vs. 9,06 AVG com varfarina 5 mg. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi estimada em R\$ 12.670,34 por QALY ganho e de R\$ 11.256,17 para cada AVG.

Tabela 5 Resultados da análise de custo-efetividade e custo-utilidade no caso base.

Intervenção	Custos totais (R\$)	AVG	QALY	RCEI (R\$/AVG)	RCEI (R\$/QALY)
Varfarina	7.129,70	9,06	6,90	-	-
Dabigatrana	11.609,36	9,45	7,25	-	-
Incremental	4.479,65	0,40	0,35	11.256,17	12.670,34

7.2 Análise de sensibilidade determinística

Na análise de sensibilidade determinística foram variados os seguintes parâmetros:

- 1) Os dados de efetividade de dabigatrana da análise de dose sequencial do estudo Sorensen e col. (2011) (63), da proposta de incorporação de dabigatrana pelo Ministério da Saúde do Canadá, para a RCEI foi estimada em R\$ 11.913,53/QALY, variando de R\$ 9.650,40/QALY para o limite inferior (maior eficácia), e R\$ 17.818,01/QALY para o limite superior (menor eficácia). Na análise de sensibilidade para o caso base, alterando os mesmos parâmetros conjuntamente (benefício de dabigatrana em AVC isquêmico e AVC hemorrágico), foi estimado uma RCEI de R\$ 10.865,84 para o limite inferior do IC95% e R\$ 17.179,78 para o limite superior;



- 2) Utilizando a fonte de custo alternativa para AVC isquêmico, a RCEI foi estimada em R\$ 13.005,47/QALY. Considerando a variação do intervalo interquartil dos valores utilizados, a RCEI variou de R\$ 12.846,86/QALY a R\$ 13.370,68/QALY. Os resultados obtidos na análise de cenário adicional, considerando a subanálise de risco de eventos de acordo com o histórico de AVC, não diferiram muito do caso base, sendo estimado um custo incremental de R\$ 4.474,92, com QALY incremental de 0,35 e RCEI de R\$ 12.785,70;
- 3) Considerando que os pacientes entram no modelo com 60 anos, a RCEI foi estimada em R\$ 4.226,14/QALY, enquanto considerar que os pacientes entram no modelo com 80 anos, gera uma RCEI de R\$ 30.215,26/QALY. Variar simultaneamente as taxas de desconto para parâmetros clínicos e para custos gera uma estimativa de R\$ 13.068,41/QALY para 3% de desconto e de R\$ 12.299,02/QALY para 7% de desconto.
- 4) A variação do benefício de dabigatrana quanto à prevenção de AVC isquêmico levou a uma variação da RCEI entre R\$ 11.141,75/QALY e R\$ 16.168,54, considerando o cenário de maior benefício e menor benefício, respectivamente. A variação no benefício de prevenção de AVC hemorrágico gerou uma variação menor na RCEI, ficando entre R\$ 12.329,97/QALY e R\$ 13.333,23/QALY. A variação de ambos os parâmetros simultaneamente, conforme mencionado previamente gerou uma variação na RCEI de R\$ 10.865,84/QALY a R\$ 17.179,78/QALY;
- 5) Em uma análise de sensibilidade adicional, removendo o benefício da alteplase, mas mantendo seu custo com desconto, a RCEI foi estimada em R\$ 14.077,49/QALY. Em uma variação conjunta, removendo o benefício da alteplase, e considerando a variação benefício de dabigatrana na prevenção de AVC isquêmico e AVC hemorrágico, estimou-se uma RCEI de R\$ 11.721,12/QALY no limite inferior e R\$ 20.630,12/QALY no limite superior. Alternativamente, removendo o desconto de alteplase, mas mantendo seu benefício, a RCEI foi estimada em R\$ 15.766,46/QALY;
- 6) A variação de 20% no custo unitário de dabigatrana gerou uma variação importante na RCEI, entre R\$ 9.851,02/QALY e R\$ 15.489,66/QALY. Entretanto, a variação do custo de monitoramento de RNI foi o fator analisado com maior impacto na RCEI, sendo estimado em R\$ 14.575,90/QALY, com o menor custo de monitoramento e R\$ 3.456,95/QALY com o maior valor. Variação dos custos de tratamento de AVC agudo e crônico simultaneamente representou uma variação da RCEI entre R\$ 12.327,71/QALY com o menor custo e R\$ 13.006,68/QALY com o maior custo.

7.3 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que o uso de dabigatrana em dose sequencial representa incremento de custo e incremento de efetividade em todas as simulações. Considerando um limiar de disposição a pagar de R\$ 30.548,40/QALY equivalente a uma vez o PIB per capita (81), dabigatrana é custo-efetivo em comparação com varfarina, em 99,6% das simulações. A RCEI média das simulações foi de R\$ 10.756,44/QALY (

Figura 6). A curva de aceitabilidade de dabigatrana em dose sequencial em comparação com varfarina demonstrou que, em um limiar de disposição a pagar de R\$ 30.548,40 (81), a probabilidade de aceitabilidade de dabigatrana ser preferível em detrimento da varfarina é de aproximadamente 99,7% (

Figura 7).

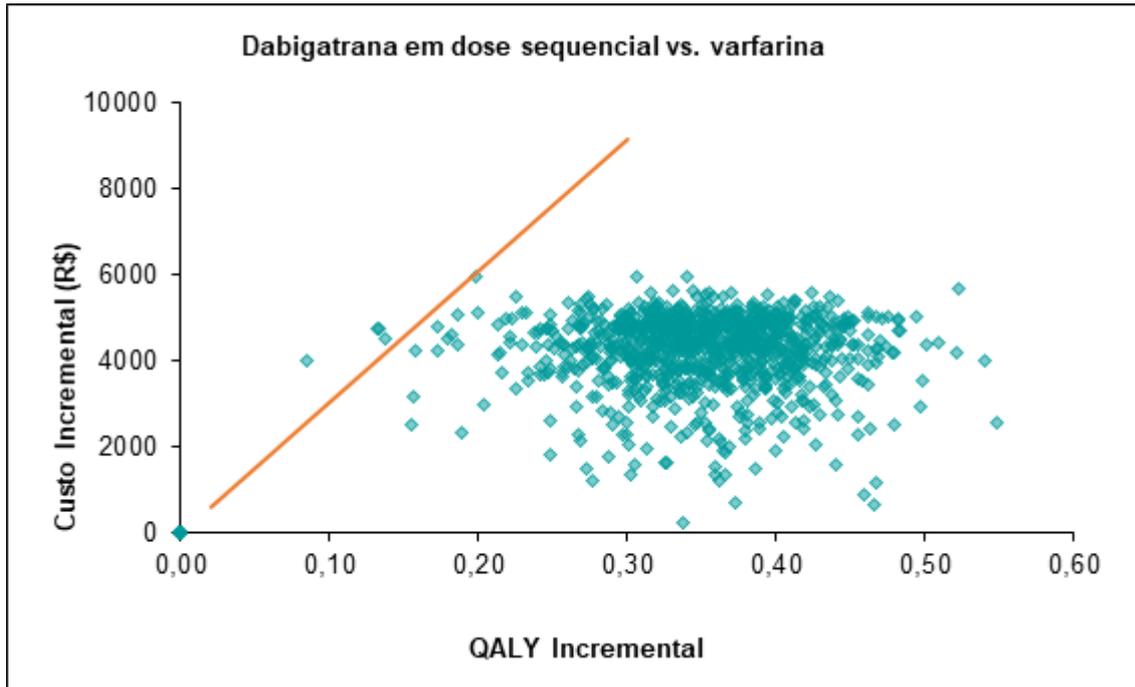


Figura 6. Gráfico de dispersão para as simulações m da análise de sensibilidade probabilística.

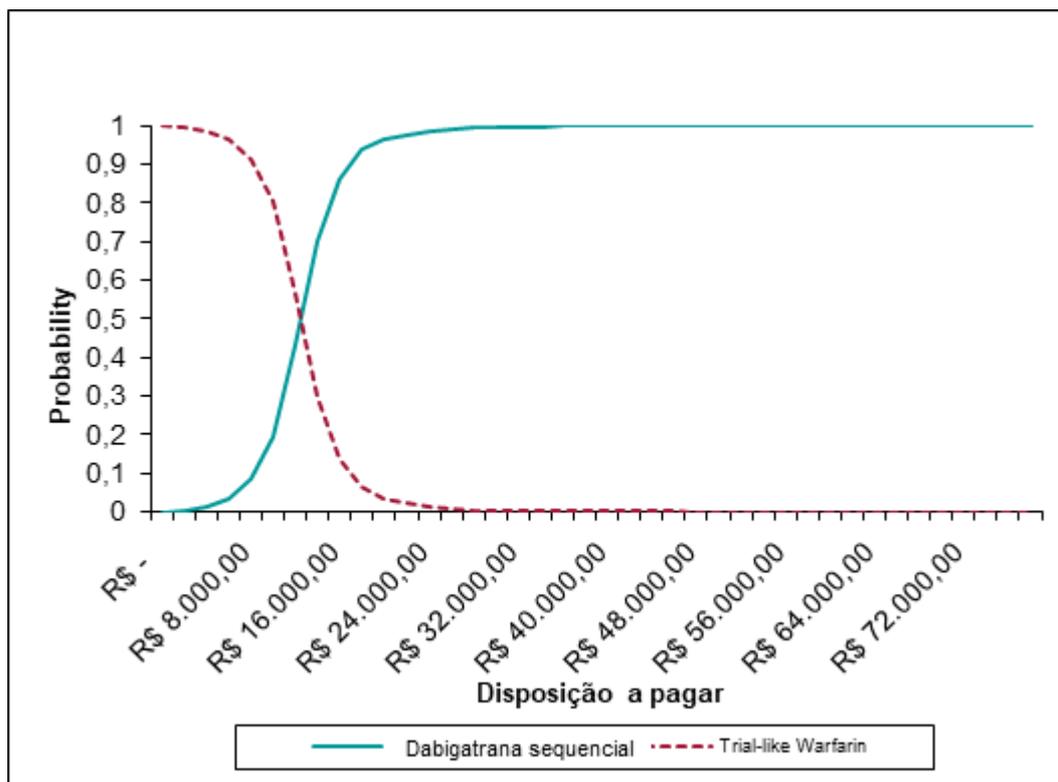


Figura 7. Curva de aceitabilidade de dabigatрана em comparação com varfarina análise de sensibilidade probabilística.

Legenda: Probability = probabilidade.

7.4 Limitações

O demandante conduziu um estudo de custo-efetividade considerando a cronicidade da doença, bem como a história natural da doença FANV, sendo considerado adequado. No entanto, os custos atribuídos, principalmente do AVC

agudo e crônico, não foram adequados, pois as referências primárias utilizadas não demonstram com clareza os custos utilizados pelo demandante. Ademais, os custos usados para o medicamento varfarina não são do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (o dossiê não utilizou esse filtro, e sim os custos do Banco de Preços em Saúde). Também não fica claro se os pacientes tratados com idarucizumabe possuem custos de ressangramento e eventos tromboembólicos adicionais nos casos de cirurgia de emergência, pois os estudos recuperados na revisão sistematizada demonstraram esses resultados. Outra importante limitação foi a utilização de utilidades não específicas para a população estudada; apesar do demandante ter justificado as dificuldades em localizar as utilidades específicas para pacientes do Brasil com FA, essa é uma limitação importante do modelo. Além disso, o pressuposto de que ninguém tratado com varfarina consegue ficar na faixa terapêutica de RNI não foi justificado adequadamente. O demandante assumiu a idade dos pacientes até 100 anos, porém essa premissa foi considerada não adequada. Assim, o modelo deve assumir a expectativa de vida média dos indivíduos com FANV para cada estado de transição.

Em relação às intervenções, o demandante adicionou o alteplase, medicamento disponível no SUS, no modelo. O uso do medicamento para o tratamento de AVC isquêmico na coorte hipotética da dabigatrana e idarucizumabe foi considerado inadequado, pois os dois medicamentos não estão no SUS atualmente, além disso o custo por QALY aumenta substancialmente quando o alteplase sai do modelo (como demonstrando na análise de sensibilidade). Cumpre ressaltar que os achados da revisão sistematizada apontaram para situações semelhantes, ou seja, o idarucizumabe precisa ser associado ao tratamento de suporte como hemoderivados ou trombolíticos para ter algum benefício clínico, porém dabigatrana e idarucizumabe não se encontram incorporados ao SUS. Além disso, o demandante assumiu que a mortalidade de 30 dias do REVERSE-AD, para os pacientes com sangramento ameaçadores à vida tratados com idarucizumabe, seria usado em todo horizonte do modelo. O evento adverso dispepsia, relatado no estudo RE-LY e na extensão RELY-ABLE, não foi usado no modelo como causa de descontinuidade do tratamento, assim existem incertezas nas taxas de descontinuidade. Por fim, o demandante não informa todas as variáveis que compuseram a análise de sensibilidade probabilística, bem como todos as distribuições estatísticas utilizadas para cada variável com seus respectivos intervalos de confiança, bem como as fontes para atribuir a cada IC.

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 Apresentação do modelo de impacto orçamentário

O demandante elaborou análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação conjunta de dabigatrana para prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com FANV, com idade ≥ 60 anos, que não conseguem permanecer na faixa terapêutica de RNI com varfarina ($RNI < 2$ ou > 3) e de seu agente reversor idarucizumabe para reversão da anticoagulação com dabigatrana em sangramentos ameaçadores à vida ou em cirurgias de emergência entre as terapias disponibilizadas pelo SUS (33). Os custos diretos com os medicamentos estão disponíveis no **Quadro 14**.

Quadro 14. Custos diretos utilizados na aquisição dos medicamentos no caso base do modelo.

Medicamentos	Custo cheio (R\$)	Custo unitário (R\$)	Fonte
Dabigatрана etexilato, 150mg (apresentação com 60 cápsulas)	120,33	2,01	Boehringer Ingelheim
Dabigatрана etexilato, 110mg (apresentação com 60 cápsulas)	120,33	2,01	Boehringer Ingelheim
Varfarina sódica, 5mg (apresentação com 30 comprimidos)	3,0	0,10	BPS
Idarucizumabe 50mg/ml (2 frascos-ampola)	Doação	0,00	Boehringer Ingelheim
Alteplase	Doação	0,00	Boehringer Ingelheim

Fonte. Preço apresentado no dossiê do demandante Boehringer-Ingelheim (33).

Foram elaborados três cenários na AIO, com base em uma difusão de mercado de 35% no primeiro ano e 70% no último ano de incorporação (Tabela 6). No caso base, o impacto incremental em 5 anos da incorporação conjunta de dabigatрана e idarucizumabe foi estimado em R\$ 692.773.748 (Tabela 7). No cenário alternativo, considerado a aquisição de anticoagulantes e monitoramento de RNI, o impacto incremental em 5 anos da incorporação conjunta de dabigatрана e idarucizumabe foi estimado em R\$ 716.220.489 (

Tabela 8). No segundo cenário alternativo, considerando-se o impacto incremental com a redução dos eventos clínicos anuais (p.e. AVC isquêmico, AVC hemorrágico, dentre outros), em 5 anos da incorporação conjunta de dabigatрана e idarucizumabe geraria uma economia de -R\$151.508 (Tabela 9). Além disso, o cenário com uma taxa de difusão 40% no primeiro ano e 75% no último ano de incorporação foi utilizado. O impacto incremental em 5 anos da incorporação conjunta de dabigatрана e idarucizumabe foi estimado em R\$ 754.416.578 (Tabela 10).

Tabela 6. População-alvo distribuída pela participação de mercado prevista.

Intervenção	2020	2021	2022	2023	2024
Cenário Atual	198.830	200.296	201.715	203.082	204.396
Dabigatрана – n (%)	0%	0%	0%	0%	0%
Varfarina – n (%)	198.830 (100%)	200.296 (100%)	201.715 (100%)	203.082 (100%)	204.396 (100%)
Cenário Incorporação					
Dabigatрана – n (%)	69.590 (35%)	100.148 (50%)	121.029 (60%)	132.003 (65%)	143.078 (70%)
Varfarina – n (%)	129.239 (65%)	100.148 (50%)	80.686 (40%)	71.079 (35%)	61.319 (30%)

Tabela 7. Custos totais e impacto incremental.

Cenário	2020	2021	2022	2023	2024	5 anos
Cenário atual	R\$65.302.361	R\$67.845.310	R\$70.089.668	R\$72.170.533	R\$74.060.452	R\$349.468.324
Cenário de incorporação	R\$150.810.934	R\$190.698.497	R\$218.335.565	R\$233.601.283	R\$248.795.794	R\$1.042.242.072
Impacto incremental	R\$85.508.572	R\$122.853.187	R\$148.245.897	R\$161.430.750	R\$174.735.342	R\$692.773.748

Tabela 8. Impacto incremental com aquisição de anticoagulantes e monitoramento de relação normatizada internacional.

Cenário	2020	2021	2022	2023	2024	5 anos
Cenário atual	R\$39.421.549	R\$39.712.329	R\$39.993.606	R\$40.264.612	R\$40.525.280	R\$199.917.376
Cenário de incorporação	R\$127.505.341	R\$166.474.492	R\$193.185.610	R\$207.347.187	R\$221.625.234	R\$916.137.864
Impacto incremental	R\$88.083.793	R\$126.762.163	R\$153.192.004	R\$167.082.575	R\$181.099.954	R\$716.220.489

Tabela 9. Impacto incremental com eventos clínicos anuais.

Custo incremental	2020	2021	2022	2023	2024	5 anos
Eventos clínicos	R\$2.575.220	R\$3.908.977	R\$4.946.107	R\$5.651.824	R\$6.364.612	-R\$23.446.741
AVC isquêmico	-R\$391.765	-R\$563.793	-R\$681.343	-R\$743.124	-R\$805.468	-R\$3.185.493
AVC hemorrágico	R\$1.912.918	R\$2.752.897	R\$3.326.874	R\$3.628.536	R\$3.932.952	-R\$15.554.177
AVC crônico	-	-R\$202.954	-R\$467.381	-R\$766.993	R\$1.069.968	-R\$2.507.296
Hemorragia ameaçadora à vida	-R\$251.904	-R\$362.518	-R\$438.102	-R\$477.827	-R\$517.914	-R\$2.048.265
Cirurgias de emergência	-R\$18.633	-R\$26.815	-R\$32.406	-R\$35.344	-R\$38.310	-R\$151.508

Tabela 10. Custos totais e impacto incremental considerando uma população ampla.

Cenário (em R\$)	2020	2021	2022	2023	2024	5 anos
Cenário atual	65.302.361	67.845.310	70.089.668	72.170.533	74.060.452	349.468.324
Cenário de incorporação	163.026.444	202.975.117	230.674.087	246.000.284	261.253.970	1.103.929.903
Impacto incremental	97.724.083	135.129.807	160.584.419	173.829.752	187.193.518	754.461.578

8.2 Análise de sensibilidade determinística

O demandante conduziu várias análises de sensibilidade determinística variando diversas premissas, tais como: valores de efetividade de dabigatrana na prevenção de AVC isquêmico e hemorrágico; fonte alternativa para os custos de AVC isquêmico agudo; restrição da cobertura exclusiva do SUS, ou seja, considerando que todos os pacientes elegíveis sejam tratados pelo SUS; variando a proporção de pacientes com FA tratados; variação do custo de monitoramento de RNI; variação do benefício de dabigatrana quanto à prevenção de AVC isquêmico; variação no benefício de prevenção de AVC hemorrágico; removendo o benefício do medicamento alteplase.

Na análise de cenário utilizando os dados de efetividade de dabigatrana do estudo de Sorensen e col. (2011) (63), o impacto orçamentário estimado em 5 anos foi de R\$ 687.533.633. O impacto orçamentário em 5 anos estimado considerando os limites dos intervalos de confiança da análise de Sorensen, foi de R\$ 671.739.502 para o limite inferior (maior eficácia), e R\$ 716.314.066 para o limite superior (menor eficácia). O resultado para a AIO, assumindo a prevalência de FA por Moraes e col. (2019) (8), em 5 anos para esta análise de cenário foi estimado em R\$ 692.773.748. Considerando uma variação de 20% ao redor da prevalência, a AIO em 5 anos variou de R\$ 522.200.133 a R\$ 783.300.200.

Na análise de cenário utilizando a fonte de custo para AVC isquêmico alternativa, a AIO em 5 anos foi estimado em R\$ 689.827.655. Considerando a variação no intervalo interquartil do valor utilizado, a AIO em 5 anos variou de R\$ 686.504.020 a R\$ 703.326.410.

Retirando do modelo a restrição da cobertura exclusiva do SUS, a AIO estimada em 5 anos aumenta para R\$ 892.756.924. Variando a proporção de pacientes com FA tratados para 30%, a AIO reduz para R\$ 389.928.939. Alternativamente, utilizando a proporção de pacientes em uso de varfarina na América do Sul de 24,3%, Oldgren e col. (2014) (82), ao invés do cálculo envolvendo proporção de pacientes tratados, FANV entre os tratados e proporção em tratamento com AVK, a AIO em 5 anos foi estimado em R\$ 450.044.301, sendo estes os parâmetros com maior impacto na estimativa do impacto orçamentário em 5 anos.

A variação do custo de monitoramento de RNI também altera consideravelmente a AIO em 5 anos, sendo estimado em R\$ 752.753.643, com o menor custo de monitoramento e R\$ 402.769.972 com o maior valor. Variação dos custos de tratamento de AVC agudo e crônico simultaneamente representou uma variação da AIO em 5 anos entre R\$ 697.023.141 com o menor custo e R\$ 688.524.355 com o maior custo. A variação do benefício de dabigatrana quanto à prevenção de AVC isquêmico levou a uma variação da AIO entre R\$ 685.424.111 e R\$ 707.005.885, considerando o cenário de maior benefício e menor benefício, respectivamente. A variação no benefício de prevenção de AVC hemorrágico gerou uma variação menor do impacto orçamentário ficando entre R\$ 689.716.487 e R\$ 698.390.446. A variação no benefício de prevenção de AVC (isquêmico ou hemorrágico) gerou uma variação da AIO entre R\$ 682.366.850 e R\$ 712.622.584.

Uma análise de sensibilidade adicional, removendo o benefício da alteplase, a AIO em 5 anos foi estimado em R\$ 692.794.493. Variando o benefício da dabigatrana na prevenção de AVC (isquêmico ou hemorrágico) com remoção do benefício da alteplase, o impacto orçamentário varia de R\$ 681.798.961 a R\$ 713.913.593.

8.3 Limitações

A AIO apresentada pelo demandante possui análise por cenários e análise de sensibilidade determinística, sendo considerada adequada. No entanto, devido ao grande número de cenários gerados seria necessário utilizar o Método de Monte Carlo, porque o modelo possui muitas incertezas nas variáveis incluídas. Assim, a melhor forma de demonstrar a distribuição de possíveis cenários de impacto orçamentário de acordo conjunto de variáveis variadas em comparação ao caso base seria pelo MMC, pois sinalizaria custo médio de aporte incrementais de recursos que a incorporação poderia gerar ao final do quinto ano da incorporação. Além disso, a análise determinística seria melhor ilustrada pelo diagrama de tornado ao invés de apresentar na forma de texto descritivo.

Em relação aos custos, o demandante não deixa claro se existem custos extras com os pacientes tratados com idarucizumabe, pois como visto nos estudos recuperados no relatório, novos eventos tromboembólicos e taxas ressangramento ocorreram mesmo depois da administração do reversor idarucizumabe. Além disso, o uso do medicamento alteplase também foi considerado inadequado, pois, conforme discutido anteriormente, os medicamentos dabigatrana e idarucizumabe ainda não estão disponíveis no SUS. Além disso, a análise de sensibilidade demonstra que a exclusão do medicamento aumenta o impacto orçamentário. Por fim, a adoção de taxas de difusão advindas do mercado de farmácias privadas, Auditoria de Mercado PMB da empresa IQVIA, são inapropriadas para mimetizar o SUS. Nesse sentido, o demandante precisa encontrar outras formas de formas de analisar o *market share*, inclusive, com uma nova referência da literatura.

9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Foram realizadas buscas, nos sites das principais agências de ATS, sobre as recomendações a respeito do tratamento da fibrilação atrial com dabigatrana, bem como do seu reversor o idarucizumabe, as quais estão descritas abaixo.

9.1 Dabigatrana

- ***National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE)***

A agência britânica NICE incorporou a dabigatrana para prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica na FANV, em março de 2012, com os seguintes condicionantes (83):

1. acidente vascular cerebral prévio, ataque isquêmico transitório ou embolia sistêmica
2. fração de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo de 40%



3. insuficiência cardíaca sintomática classe NYHA 2 ou acima
4. 75 anos ou mais
5. 65 anos ou mais com um dos seguintes: diabetes mellitus, doença arterial coronariana ou hipertensão.

- **Scottish Medicines Consortium (SMC)**

A agência da Escócia SMC incorporou a dabigatrana em 2011 com os mesmos condicionantes do NICE (84).

- **All Wales Medicines Strategy (AWMSG)**

A agência do País de Gales incorporou a dabigatrana em 2011 com os mesmos condicionantes do NICE (85)

- **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)**

A CADTH incorporou a dabigatrana em março de 2013 para pacientes com FA com seguintes critérios (86):

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

- **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)**

A agência PBAC recomendou a incorporação da dabigatrana em março de 2011 para prevenção de AVC ou embolismo em pacientes com FANV de alto risco (87).

- **Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)**

A agência PHARMAC recomendou a dabigatrana em 2010 para o tratamento de FANV (88).

- **Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED)**

A agência INFARMED incorporou a dabigatrana em 2014 para FA não valvar nas seguintes condições (89):

1. AVC prévio ou acidente isquêmico transitório;
2. Idade ≥ 75 anos;
3. Insuficiência cardíaca sintomática (classe NYHA 2 ou acima);
4. Diabetes mellitus;
5. Hipertensão arterial sistêmica.

9.2 Idarucizumabe

As agências NICE, AWMSG e CADTH não avaliaram o idarucizumabe no contexto dos seus países. A agência australiana PBAC e agência neozelandesa aprovaram o uso do idarucizumabe em abril de 2016 e em outubro de 2020, respectivamente (87,88). A PBAC realizou a implementação em primeiro de junho do mesmo ano da incorporação do



medicamento (87). A Escócia, por meio da agência de avaliação de tecnologia em saúde, SMC, também recomendou o uso do idarucizumabe para a reversão do efeito anticoagulante da dabigatrana (90). Com as seguintes recomendações:

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

A agência portuguesa de ATS, INFARMED, fez a incorporação do medicamento em 2016 (91).

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração do monitoramento do horizonte tecnológico (MHT), foram realizadas estratégias de busca estruturadas, no dia 20 de maio de 2020, nas plataformas *ClinicalTrials.gov* (92) e *Cortellis™* (93), a fim de localizar medicamentos potenciais para potenciais para prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial não valvar. Utilizou-se o termo “*atrial fibrillation*”.

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

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

As buscas apontaram os medicamentos apixabana e edoxabana, registrados na Anvisa desde 2017 e 2018, respectivamente, para a condição clínica. Ademais, também foi detectado no horizonte o andexanet alfa, um medicamento reversor dos anticoagulantes rivaroxabana e apixabana, que até o momento só foi aprovado pela EMA, em 2019.

11. IMPLEMENTAÇÃO

Devido ao risco de sangramentos, mesmo após a utilização do idarucizumabe, os pacientes com fibrilação atrial não valvar tratados com dabigatrana devem ser acompanhados. Nesse sentido, recomenda-se a criação de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para pacientes tratados com dabigatrana, com o objetivo de estabelecer os critérios para o tratamento preconizado; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; o acompanhamento, com verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS e a critérios de descontinuação do tratamento.

Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica e da análise de impacto orçamentário apontam para incertezas quanto ao incremento dos recursos necessários para a incorporação da nova tecnologia no SUS.



12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O principal tratamento medicamentoso para fibrilação atrial não valvar no SUS é a varfarina, porém o tratamento requer um manejo adequado para que os pacientes permaneçam na faixa terapêutica mensurada pela relação normatizada internacional, a RNI, entre 2 e 3, pois as hemorragias intracranianas são intimamente relacionadas com faixas da RNI entre 3,5 e 4,0, e os valores abaixo de 2,0 estão associados aos fenômenos tromboembólicos, especialmente o AVC. Assim, os pacientes precisam permanecer nessa estreita faixa terapêutica. Nesse sentido, o demandante propôs a incorporação da dabigatrana para pessoas que não conseguem permanecer na RNI adequada com a varfarina e do idarucizumabe para reversão do efeito anticoagulante da dabigatrana (19,26,27).

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança da dabigatrana de 110 mg e 150 mg em comparação ao tratamento com varfarina é de um único ECR. A maioria dos domínios do RoB 1,0 foram julgados como de baixo risco de viés para o estudo RE-LY, porém foi detectado alto risco de viés no domínio relato de desfecho seletivo. Assim, os achados do estudo devem ser vistos com parcimônia.

Do ponto de vista de desfecho, os dados apontam para a não inferioridade da dabigatrana de 110 mg e 150 mg em comparação ao tratamento com varfarina para o desfecho AVC/embolia sistemática. Além disso, a dose de 150 mg de dabigatrana foi superior à varfarina para o desfecho AVC/embolia sistemática (RR = 0,66; IC95% 0,53 a 0,82; $p < 0,001$). Ademais, os desfechos AVC hemorrágico ($p < 0,001$), sangramento maior ($p = 0,003$), sangramento não ameaçador a vida ($p < 0,001$); sangramento menor ($p < 0,001$), sangramento menor ou maior ($p < 0,001$), sangramento intracraniano ($p < 0,001$) favorecerem dabigatrana 110 mg em comparação ao tratamento com varfarina, e os desfechos AVC hemorrágico ($p < 0,001$), AVC isquêmico ($p = 0,03$), mortalidade por causas vasculares ($p = 0,04$), sangramento menor ($p = 0,005$), sangramento menor ou maior ($p = 0,002$), sangramento intracraniano ($p < 0,0001$), desfecho composto (AVC, embolia sistêmica, embolia pulmonar, infarto do miocárdio, morte e sangramento maior) ($p = 0,04$) favoreceram dabigatrana 150 mg em comparação ao tratamento com varfarina. No entanto, a varfarina foi melhor que os tratamentos com a dabigatrana para os desfechos: AVC isquêmico, infarto do miocárdio, embolia pulmonar, mortalidade por causas vasculares, mortalidade por qualquer causa; sangramento gastrointestinal e sangramento extracraniano. Vale salientar que apenas para os desfechos infarto do miocárdio e sangramento gastrointestinal houve resultados estatisticamente significantes. O único estudo observacional incluído, Chan e col. (2016), apontou para resultados divergentes aos encontrados no ECR RE-LY em relação ao desfecho AVC isquêmico (HR= 0,58; IC95% 0,46–0,73) e mortalidade por qualquer causa (HR= 0,36; IC95% 0,29–0,46) para pacientes tratados com a dosagem de dabigatrana 110 mg, pois os resultados favoreceram o tratamento com dabigatrana no estudo de coorte e no ECR não. Entretanto, o estudo observacional demonstrou resultados convergentes para o desfecho AVC isquêmico (HR= 0,58; IC95% 0,46–0,73), mortalidade por qualquer causa (HR= 0,36; IC95% 0,29–0,46) e sangramento intracraniano (HR= 0,50; IC95% 0,33–0,75) para pacientes tratados com dabigatrana 150 mg. Cumpre ressaltar que o estudo Chan e col. (2016) foi considerado como de boa qualidade metodológica pela *Newcastle-Ottawa Scale*, porém é observacional e os achados devem ser vistos com

cautela. No geral, a evidência para dabigatrana foi moderada e a maioria dos desfechos foram classificados como críticos pelo sistema GRADE.

Em relação ao tratamento com idarucizumabe, o estudo de Pollack e col. (2017) (39,42), apresentado pelo demandante, para os pacientes tratados com Idarucizumabe foi classificado como de baixa qualidade, pois não tinha grupo comparador. Vale salientar que a maioria dos estudos recuperados não tinha grupo comparador. Nesse sentido, a falta do grupo controle é a principal limitação de todos os estudos incluídos no relatório, e consequentemente dos achados. No entanto, o estudo Singh e col. (2019) demonstrou uma boa qualidade, sendo o único dos sete estudos observacionais incluídos. Em relação ao desfecho intermediário reversão da dabigatrana, em pessoas que precisavam fazer uma intervenção urgente ou tinham um sangramento ameaçador a vida, a maioria dos estudos relatou uma maior proporção de indivíduos com a reversão completa (entre 67% a 100%), porém os indivíduos, mesmo após a reversão da dabigatrana, morreram com uma proporção entre 6,3% a 31%. Em um dos poucos estudos comparativos, Singh e col. (2019), os indivíduos com sangramento intracraniano tratados com idarucizumabe em comparação aos não tratados com idarucizumabe tiveram uma maior proporção de mortalidade (13/112 [11,6%] vs. 6/217 [2,8%]; $p = 0,0011$). No que diz respeito aos eventos trombóticos, os estudos apontam para uma maioria de pacientes que tiveram novos episódios durante o tratamento com idarucizumabe, porém o estudo de Singh e col. (2019), que avaliou 112 pacientes tratados com idarucizumabe em comparação aos 217 pacientes não tratados com idarucizumabe, demonstrou um menor número de TEV em pacientes tratados com idarucizumabe em comparação aos não tratados com idarucizumabe (0,9% vs. 10,1%, $p = 0,0011$). Entretanto, os dados não estavam disponíveis para todos os indivíduos avaliados no estudo, e devem ser vistos com cautela. A evidência do idarucizumabe foi julgada pelo sistema GRADE como muito baixa com dois desfechos críticos e um não importante.

O estudo de custo-efetividade, conduzido pelo demandante para a utilização da dabigatrana com idarucizumabe versus varfarina com produtos hemoderivados, apresentou uma razão de custo-efetividade de R\$ 12.670,34 por *quality-adjusted life years* ganho e de R\$ 11.256,17 para cada anos de vida ganhos. A avaliação econômica possui várias incertezas que foram listadas no tópico limitações que precisam ser consideradas pelo demandante. A AIO, no caso base, mostrou um aporte de recurso de aproximadamente 692 milhões de reais no total acumulado em 5 anos. As análises de sensibilidades, considerando cenários alternativos e determinística, variou entre uma economia de 151 mil reais a um aporte de recurso de aproximadamente 892 milhões de reais ao final do quinto ano, porém existem incertezas que foram discutidas no tópico limitações da AIO que precisam ser consideradas pelo demandante. Vale salientar que os custos unitários da dabigatrana são 20 vezes maiores do que os custos da varfarina (R\$ 2,01 e R\$ 0,10, respectivamente).

As buscas do MHT apontaram para dois medicamentos, apixabana e edoxabana, registrados na Anvisa desde 2017 e 2018, respectivamente, para a condição clínica. Ademais, também foi detectado no horizonte o andexanet alfa, um medicamento reversor dos anticoagulantes rivaroxabana e apixabana, que até o momento só foi aprovado pela EMA, em 2019. Em relação às experiências com agências de ATS internacionais. O NICE, SMC, AWMSG, CADTH, INFARMED,

PHARMAC e PBAC recomendaram o tratamento da dabigatrana para pacientes com FANV. As agências NICE, AWMSG e CADTH não avaliaram o idarucizumabe no contexto dos seus países, porém as agências SMC, PHARMAC, PBAC e INFARMED recomendaram a incorporação do idarucizumabe.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 88ª Reunião Ordinária, realizada no dia 07 de julho de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da dabigatrana para prevenção do acidente cerebral vascular em pacientes acima de 60 anos com fibrilação atrial não valvar que não conseguem permanecer na faixa terapêutica de razão normalizada internacional com varfarina e idarucizumabe para reversão do efeito anticoagulante da dabigatrana.

Para tomar a decisão a Conitec considerou os seguintes aspectos: I) poucas mudanças foram apresentadas nas evidências clínicas incluídas entre os pedidos de incorporação de 2018 e 2019; II) um alto aporte de recursos financeiros apontados na AIO, bem como o elevado custo unitário da dabigatrana em comparação a varfarina (R\$2,05 versus 0,10, respectivamente); III) o vencimento da patente do medicamento no mês de junho de 2020 e o provável surgimento de medicamentos genéricos com o potencial de redução do preço medicamento, inclusive, com propostas de incorporação economicamente mais vantajosas para o Ministério da Saúde; IV) riscos de efeitos indesejáveis tais como: AVC isquêmico, infarto do miocárdio, embolia pulmonar, mortalidade por causas vasculares, mortalidade por qualquer causa; sangramento gastrointestinal e sangramento extracraniano; VI) os custos logísticos para a distribuição do medicamento idarucizumabe pelo SUS.

14. REFERÊNCIAS

1. Lip GYH, Fauchier L, Freedman SB, Van Gelder I, Natale A, Gianni C, et al. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 31 de março de 2016;2:16016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.16>
2. Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, Magnani JW, Fontes JD, Sinner MF, et al. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities. *Circulation* [Internet]. 12 de junho de 2012;125(23):2933–43. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069450>
3. BMJ. Chronic atrial fibrillation [Internet]. *BMJ Best Practice*. 2020 [citado 25 de maio de 2020]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1/pdf/1/Chronic%20atrial%20fibrillation.pdf>
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* [Internet]. 7 de outubro de 2016;37(38):2893–962. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
5. Morillo CA, Banerjee A, Perel P, Wood D, Jouven X. Atrial fibrillation: the current epidemic. *J Geriatr Cardiol* [Internet]. março de 2017;14(3):195–203. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.011>
6. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* [Internet]. 25 de fevereiro de 2014;129(8):837–47. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>
7. Marcolino MS, Palhares DMF, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Atrial fibrillation: prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. *Europace* [Internet]. dezembro de 2015;17(12):1787–90. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euv185>
8. de Moraes ERFL, Cirenza C, Lopes RD, Carvalho AC, Guimaraes PO, Rodrigues AAE, et al. Prevalence of atrial

- fibrillation and stroke risk assessment based on telemedicine screening tools in a primary healthcare setting. *Eur J Intern Med* [Internet]. setembro de 2019;67:36–41. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2019.04.024>
9. Massaro AR, Lip GYH. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Focus on Latin America. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. dezembro de 2016;107(6):576–89. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160116>
 10. Redondo S, Martínez M-P, Ramajo M, Navarro-Dorado J, Barez A, Tejerina T. Pharmacological basis and clinical evidence of dabigatran therapy. *J Hematol Oncol* [Internet]. 21 de dezembro de 2011;4:53. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1756-8722-4-53>
 11. Justo FA, Silva AFG. Aspectos epidemiológicos da fibrilação atrial. *Rev Med (São Paulo)* [Internet]. 23 de outubro de 2014;93(1):1. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/86096>
 12. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2 de dezembro de 2014;64(21):e1–76. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.022>
 13. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* [Internet]. 9 de julho de 2019;140(2):e125–51. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665>
 14. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2016;106(4). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20160055>
 15. Lip GYH, Fauchier L, Freedman SB, Van Gelder I, Natale A, Gianni C, et al. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 31 de março de 2016;2:16016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.16>
 16. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* [Internet]. 7 de outubro de 2016;37(38):2893–962. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
 17. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE, et al. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 26 de fevereiro de 2008;51(8):810–5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.065>
 18. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2016;106(4). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20160055>
 19. Zimerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Jacob A. Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(6 supl. 1):1–42.
 20. Lorga Filho AM, Azmus AD, Soeiro AM, Quadros AS, Avezum A Jr, Marques AC, et al. [Brazilian guidelines on platelet antiaggregants and anticoagulants in cardiology]. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. setembro de 2013;101(3 Suppl 3):1–95. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.2013S009>
 21. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2016;106(4). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20160055>
 22. Gomes GG, Gali WL, Sarabanda AVL, Cunha CR da, Kessler IM, Atik FA. Late Results of Cox Maze III Procedure in Patients with Atrial Fibrillation Associated with Structural Heart Disease. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. julho de 2017;109(1):14–22. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20170082>
 23. BRASIL. Protocolos de Encaminhamento da Atenção Básica para a Atenção Especializada [Internet]. Biblioteca Virtual em Saúde. 2016 [citado 25 de outubro de 2018]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_atencao_basica_especializada_cardiologia_v_II.pdf
 24. Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL, et al. 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol* [Internet]. outubro de 2016;32(10):1170–85. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2016.07.591>
 25. CCS. Atrial Fibrillation [Internet]. Canadian Cardiovascular Society (CCS). 2018 [citado 25 de maio de 2020]. Disponível em: http://www.ccs.ca/eguidelines/Content/Topics/AtrialFib/_landing_page_atrial_fibrillation.htm
 26. Lorga Filho AM, Azmus AD, Soeiro AM, Quadros AS, Avezum A Jr, Marques AC, et al. [Brazilian guidelines on platelet

- antiagregantes and anticoagulants in cardiology]. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. setembro de 2013;101(3 Suppl 3):1–95. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.2013S009>
27. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2016;106(4). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20160055>
 28. Comin J, Kallmes DF. Dabigatran (Pradaxa). *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. março de 2012;33(3):426–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A3000>
 29. ANVISA. Medicamentos registrados [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 2008 [citado 25 de maio de 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1>
 30. Ministério da Economia. Base Patentes [Internet]. Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). 2019 [citado 16 de julho de 2019]. Disponível em: <https://gru.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>
 31. Reilly PA, van Ryn J, Grottke O, Glund S, Stangier J. Idarucizumab, a Specific Reversal Agent for Dabigatran: Mode of Action, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, and Safety and Efficacy in Phase 1 Subjects. *Am J Med* [Internet]. novembro de 2016;129(11S):S64–72. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.007>
 32. Proietti M, Boriani G. Use of idarucizumab in reversing dabigatran anticoagulant effect: a critical appraisal. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 22 de agosto de 2018;14:1483–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S140377>
 33. Boehringer-Ingelheim. Dabigatrana em Pacientes com Fibrilação Atrial não Valvar: Revisão Sistemática, Modelo de Custo Efetividade e Impacto Orçamentário. novembro 2019.
 34. ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 2019 [citado 16 de julho de 2019]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/cmcd>
 35. MS. Banco de Preços em Saúde (BPS) [Internet]. Ministério em Saúde (MS). 2019 [citado 16 de julho de 2019]. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>
 36. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, Lee JK, Slack MK, Martin JR, et al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Ther* [Internet]. julho de 2017;39(7):1456–78.e36. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.05.358>
 37. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 17 de setembro de 2009;361(12):1139–51. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
 38. Boehringer-Ingelheim. Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) With Dabigatran Etxilate [Internet]. *Clinicaltrials*. 2018 [citado 27 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00262600>
 39. Boehringer-Ingelheim. Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran (REVERSAL) [Internet]. *Clinicaltrials*. 2018 [citado 27 de maio de 2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02104947>
 40. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for Studies [Internet]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. p. 95–150. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/9780470712184.ch6>
 41. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 5 de dezembro de 2016;5(1):210. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
 42. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* [Internet]. 3 de agosto de 2017;377(5):431–41. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>
 43. van der Wall SJ, van Rein N, van den Bemt B, Kruij MJHA, Meijer K, Te Boome LCJ, et al. Performance of idarucizumab as antidote of dabigatran in daily clinical practice. *Europace* [Internet]. 1º de março de 2019;21(3):414–20. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euy220>
 44. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA, et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation* [Internet]. 16 de julho de 2013;128(3):237–43. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139>
 45. Boehringer-Ingelheim. RELY-ABLE Long Term Multi-center Extension of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation Who Completed RE-LY Trial [Internet]. *ClinicalTrials*. 2014 [citado 31 de maio de 2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00808067>
 46. Chan Y-H, Yen K-C, See L-C, Chang S-H, Wu L-S, Lee H-F, et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks of

- Dabigatran in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke* [Internet]. fevereiro de 2016;47(2):441–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011476>
47. Barber PA, Wu TY, Ranta A. Stroke reperfusion therapy following dabigatran reversal with idarucizumab in a national cohort. *Neurology* [Internet]. 12 de maio de 2020;94(19):e1968–72. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000009155>
 48. Bavalia R, Abdoellakhan R, Brinkman HJM, Brekelmans MPA, Hamulyák EN, Zuurveld M, et al. Emergencies on direct oral anticoagulants: Management, outcomes, and laboratory effects of prothrombin complex concentrate. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. maio de 2020;4(4):569–81. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/rth2.12336>
 49. Brennan Y, Favalaro EJ, Pasalic L, Keenan H, Curnow J. Lessons learnt from local real-life experience with idarucizumab for the reversal of dabigatran. *Intern Med J* [Internet]. janeiro de 2019;49(1):59–65. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/imj.13995>
 50. Küpper C, Feil K, Klein M, Feuerecker R, Lücking M, Thanbichler F, et al. Idarucizumab administration in emergency situations: the Munich Registry of Reversal of Pradaxa® in clinical routine (MR REPAIR). *J Neurol* [Internet]. novembro de 2019;266(11):2807–11. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-019-09492-w>
 51. Singh S, Nautiyal A, Belk KW. Real World Outcomes Associated with Idarucizumab: Population-Based Retrospective Cohort Study. *Am J Cardiovasc Drugs* [Internet]. abril de 2020;20(2):161–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40256-019-00360-6>
 52. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* [Internet]. 4 de novembro de 2010;363(19):1875–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1007378>
 53. Connolly SJ, Wallentin L, Yusuf S. Additional events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* [Internet]. 9 de outubro de 2014;371(15):1464–5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1407908>
 54. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 15 de setembro de 2011;365(11):981–92. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
 55. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 8 de setembro de 2011;365(10):883–91. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
 56. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, Mahaffey KW, Piccini JP, Suh E-Y, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1º de dezembro de 2015;66(21):2271–81. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.024>
 57. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 28 de novembro de 2013;369(22):2093–104. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>
 58. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* [Internet]. setembro de 2010;376(9745):975–83. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610611944>
 59. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart* [Internet]. julho de 2017;103(13):1015–23. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310358>
 60. Avezum A, Oliveira GB de F, Diaz R, Hermsillo JAG, Oldgren J, Ripoll EF, et al. Efficacy and safety of dabigatran versus warfarin from the RE-LY trial. *Open Heart* [Internet]. 27 de junho de 2018;5(1):e000800. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2018-000800>
 61. Majeed A, Hwang H-G, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* [Internet]. 19 de novembro de 2013;128(21):2325–32. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002332>
 62. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, Fraessdorf M, Spyropoulos AC, Wallentin L, et al. Urgent surgery or procedures in patients taking dabigatran or warfarin: Analysis of perioperative outcomes from the RE-LY trial. *Thromb Res* [Internet]. março de 2016;139:77–81. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2016.01.004>
 63. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, et al. Cost-effectiveness of dabigatran

- etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* [Internet]. maio de 2011;105(5):908–19. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1160/TH11-02-0089>
64. Eikelboom JW, Reilly PA, van Ryn J, Weitz J, Pollack C. RENAL IMPAIRMENT DOES NOT COMPROMISE DABIGATRAN REVERSAL BY IDARUCIZUMAB. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. março de 2018;71(11):A2045. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109718325865>
65. Menno V. Huisman, Renato D. Lopes, James Aisenberg, Paul Reilly, Eva Kleine, Joanne Van Ryn, Sake Johannes van der Wall, Charles V. Pollack. Abstract 16489: Idarucizumab is Effective and Safe in the Inhibition of Dabigatran Anticoagulation in Patients Presenting With a Gastrointestinal Bleeding: Insights From the RE-VERSE AD Study [Internet]. *Circulation*. 2018 [citado 28 de maio de 2020]. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.136.suppl_1.16489
66. Jerrold Levy, Frank Sellke, Paul A. Reilly, Joanne VanRyn, Jörg Kreuzer, Jeffrey Weitz, Charles Pollack. Abstract 15113: Idarucizumab in Dabigatran-Treated Patients Requiring Emergency Surgery or Intervention: Updated/Final Results From the RE-VERSE AD Study [Internet]. *Circulation*. 2020 [citado 8 de junho de 2018]. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.136.suppl_1.15113
67. Pollack C, Van Ryn J, Reilly P, Levy J, Bernstein R, Weitz JL. P3863Trauma victims requiring dabigatran reversal with idarucizumab in RE-VERSE AD. *Eur Heart J* [Internet]. 1º de agosto de 2018;39(suppl_1). Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/doi/10.1093/eurheartj/ehy563.P3863/5082639>
68. B-PO05-001 to B-PO05-240. *Heart Rhythm* [Internet]. maio de 2018;15(5):S488–S489. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527118302492>
69. Van Keer JM, Vanassche T, Droogne W, Rex S, Rega F, Van Cleemput J, et al. Idarucizumab for the Reversal of Dabigatran in Patients Undergoing Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. abril de 2019;38(4):S293. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053249819307375>
70. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener H-C, Grond M, Abdalla Y, Althaus K, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany - A national case collection. *Int J Stroke* [Internet]. junho de 2017;12(4):383–91. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/1747493017701944>
71. Pollack CV Jr, Reilly PA, Bernstein R, Dubiel R, Eikelboom J, Glund S, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost* [Internet]. julho de 2015;114(1):198–205. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-03-0192>
72. UCB Biopharma. Dossiê de avaliação da tecnologia de saúde - CIMZIA® (certolizumabe). 2019;
73. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. John Wiley & Sons; 2011. p. 672. Disponível em: https://books.google.com/books/about/Cochrane_Handbook_for_Systematic_Reviews.html?hl=&id=NKMg9sMM6GUC
74. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. The Ottawa Hospital Research Institute. 2019 [citado 22 de novembro de 2019]. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
75. Hartling L, Hamm M, Milne A, Vandermeer B, Santaguida PL, Ansari M, et al. *Validity and Inter-Rater Reliability Testing of Quality Assessment Instruments* [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536612>
76. Ministério da Saúde. *Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde* [Internet]. Ministério da Saúde (MS). 2009 [citado 6 de junho de 2020]. Disponível em: <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas?download=62:estudos-de-avaliacao-economica-de-tecnologias-em-saude>
77. Sullivan PW, Arant TW, Ellis SL, Ulrich H. The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2006;24(10):1021–33. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-200624100-00009>
78. Tengs TO, Lin TH. A meta-analysis of quality-of-life estimates for stroke. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2003;21(3):191–200. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-200321030-00004>
79. Santoni N, Boehringer-Ingelheim, Ribeiro R, Travassos AC, Veiga D, Melo T, et al. Custo-utilidade da empagliflozina em pacientes diabéticos do tipo 2 com alto risco cardiovascular na perspectiva do Sistema Único de Saúde [Internet]. Vol. 10, *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. 2018. p. 56–63. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21115/jbes.v10.n1.p56-63>
80. Ribeiro RA, Mello RGB, Melchior R, Dill JC, Hohmann CB, Lucchese AM, et al. Custo anual do manejo da cardiopatia

- isquêmica crônica no Brasil: perspectiva pública e privada [Internet]. Vol. 85, Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2005001400002>
81. IBGE. Produto Interno Bruto - PIB [Internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 2016 [citado 26 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php>
 82. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation* [Internet]. 15 de abril de 2014;129(15):1568–76. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005451>
 83. NICE. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation [Internet]. National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE). 2012 [citado 25 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta249/chapter/1-Guidance>
 84. SMC. Dabigatran etexilate 110mg and 150mg hard capsules (Pradaxa®) [Internet]. Scottish Medicines Consortium (SMC). 2011 [citado 25 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dabigatran-pradaxa-fullsubmission-67211/>
 85. AWMSG. Dabigatran etexilate (Pradaxa®) [Internet]. All Wales Medicines Strategy (AWMSG). 2011 [citado 25 de junho de 2020]. Disponível em: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/sitesearch?execution=e2s1>
 86. CADTH. Dabigatran etexilate [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2013 [citado 25 de junho de 2020]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/tracking/cdr_SF0320_Pradaxa_SPAF_RfA.pdf
 87. PBAC. Novel Oral Anticoagulants: Predicted vs actual analysis [Internet]. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). 2016 [citado 25 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/participants/public-release-docs/2016-06/noacs-dusc-prd-2016-06-final.pdf>
 88. PHARMAC. Cardiovascular Subcommittee of PTAC [Internet]. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). 2010 [citado 25 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-cardiovascular-subcommittee-minutes-2010-10.pdf>
 89. INFARMED. Relatório de Avaliação do Pedido de Comparticipação de Medicamento para uso Humano - DCI – Dabigatrano etexilato [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). 2014 [citado 25 de junho de 2020]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Parecer_net_Dabigatrano+etexilato_Pradaxa.pdf/6bb3a3cc-ba3c-4767-bfb4-5a554eb6cf60?version=1.0
 90. SMC. Idarucizumab (Praxbind) [Internet]. Scottish Medicines Consortium (SMC). 2016 [citado 25 de junho de 2020]. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1810/idarucizumab_praxbind_final_august_2016_for_website.pdf
 91. INFARMED. Relatório de avaliação do pedido de comparticipação de medicamento para uso humano [Internet]. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). 2016 [citado 25 de junho de 2020]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/dabigatrano_Pradaxa_ACO_parecernet_20140616.pdf/4552fee4-cfb0-4ae3-8935-721edb656797?version=1.0
 92. Clinicaltrials. Clinicaltrials [Internet]. Clinicaltrials. 2020 [citado 26 de junho de 2020]. Disponível em: www.clinicaltrials.gov
 93. Cortellis. Cortellis - Clarivate Analytics [Internet]. Cortellis. 2020 [citado 25 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>

ANEXOS

1. Plataformas de buscas e estratégias utilizadas pelo demandante no dossiê

Tabela 11. Estratégias e plataformas de busca do demandante para dabigatrana.

Identificador	Estratégia	Registros
PubMed		
#1 FA	"Atrial Fibrillation"[Mesh] OR "Atrial Fibrillation"	74.755
#2 Dabigatrana	"Dabigatran"[Mesh] OR "Dabigatran" OR "Pradaxa"	4.840
#3 Varfarina	"Warfarin"[Mesh] OR "Warfarin" OR "Coumadin" OR "Marevan"	29.137
#4 ECR	(clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]	5.225.513
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	1.312
#6	#5 AND Filters: Publication date from 2016/02/01	413
Embase		
#1 FA	'atrial fibrillation'/exp OR 'atrial fibrillation'	153.725
#2 Dabigatrana	'dabigatran'/exp OR 'dabigatran' OR 'pradaxa'	14.329
#3 Varfarina	'warfarin'/exp OR 'warfarin' OR 'coumadin' OR 'marevan'	91.626
#4 ECR	'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti	2.401.698
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	1.891
#6	#5 AND [2016-2019]/py	572
#7	#6 AND [embase]/lim	559
Cochrane CENTRAL		
#1 FA	(MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees) OR "Atrial Fibrillation"	11.425
#2 Dabigatrana	(MeSH descriptor: [Dabigatran] explode all trees) OR "Dabigatran" OR "Pradaxa"	999

#3 Varfarina	(MeSH descriptor: [Warfarin] explode all trees) OR "Warfarin" OR "Coumadin" OR "Marevan"	459
#4	#1 AND #2 AND #3	357
#5	#4 com filtro automático "Trials"	332
#6	#5 com filtro de data a partir de 2016	183
Busca total	Pubmed + Embase + Cochrane CENTRAL	1.155

Tabela 12. Estratégias e plataformas de busca do demandante para idarucizumabe.

Identificador	Estratégia	Hits
PubMed		
#1 Fibrilação Atrial	"Atrial Fibrillation"[Mesh] OR "Atrial Fibrillation"	74.755
#2 Idarucizumabe	"idarucizumab" [Supplementary Concept] OR "idarucizumab" OR "Praxbind"	405
#3 Fibrilação atrial + idarucizumabe	#1 AND #2	121
Embase		
#1 Fibrilação Atrial	'atrial fibrillation'/exp OR 'atrial fibrillation'	153.725
#2 Idarucizumabe	'idarucizumab'/exp OR 'idarucizumab' OR 'praxbind'	912
#3	#2 AND [embase]/lim	864
#4 Fibrilação atrial+ idarucizumabe	#1 AND #2	390
#5	#3 AND [embase]/lim	377
Cochrane CENTRAL		
#1 Fibrilação Atrial	(MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees) OR "Atrial Fibrillation"	11.425
#2 Idarucizumabe	"idarucizumab" OR "praxbind"	46
#3	#2 com filtro automático "Trials"	45
#4 Fibrilação atrial + idarucizumabe	#1 AND #2	12
#7	#4 com filtro automático "Trials"	11
BUSCA TOTAL	Pubmed + Embase + Cochrane CENTRAL	1.314

2. Fluxograma da seleção de estudos incluídos no dossiê pelo demandante.

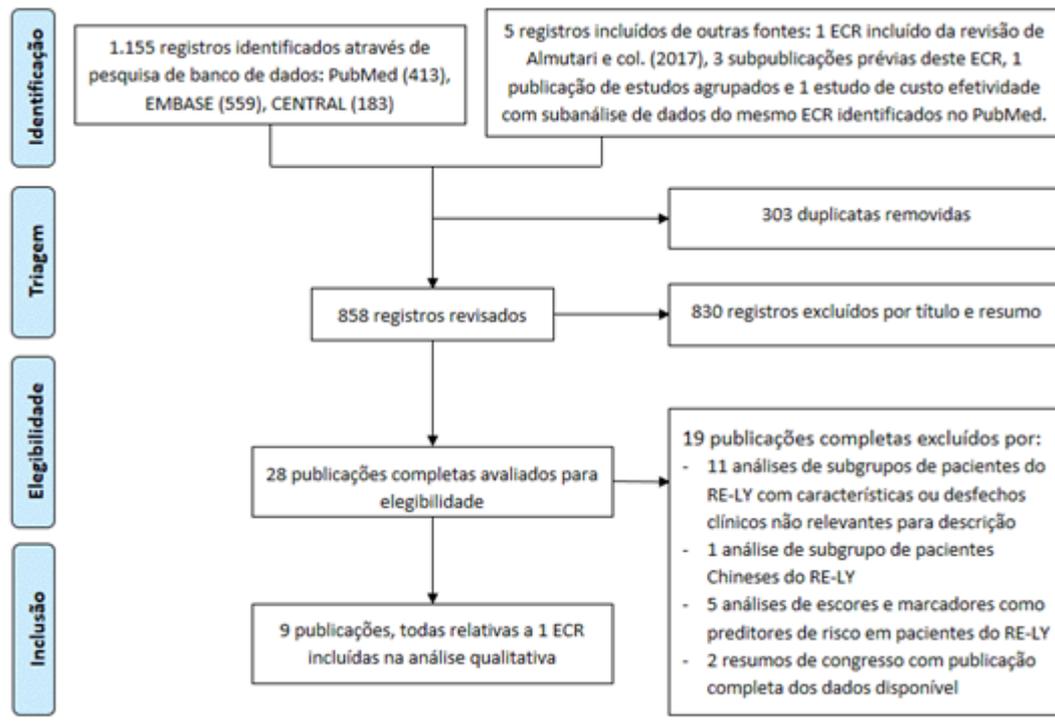


Figura 8. Fluxograma do processo de seleção de estudos na revisão sistemática de dabigatrana.

Legenda. ECR: Ensaio clínico randomizado; RE-LY: Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy

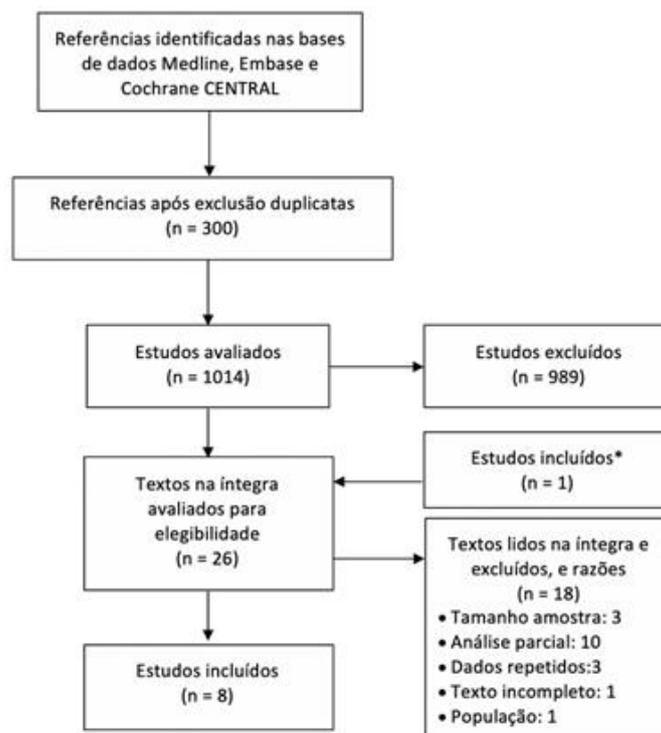


Figura 9. Fluxograma do processo de seleção de estudos na revisão sistemática de idarucizumabe.

Nota: *Incluído um estudo (resumo de congresso) encontrado em literatura cinza no período de busca por texto completo dos artigos incluídos.

3. Plataformas de buscas e estratégias utilizadas pela SE da Conitec.

Quadro 15. Plataforma de buscas e estratégia utilizadas pela SE da Conitec para dabigatrana.

Plataforma de busca	Estratégia de Busca Dezembro de 2019	Resultados
<p>Pubmed (MEDLINE)</p>	<p>((("Atrial Fibrillation"[Mesh]) OR (Atrial Fibrillation[Text Word] OR Atrial Fibrillations[Text Word] OR Fibrillation, Atrial[Text Word] OR Fibrillations, Atrial[Text Word] OR Auricular Fibrillation[Text Word] OR Auricular Fibrillations[Text Word] OR Fibrillation, Auricular[Text Word] OR Fibrillations, Auricular[Text Word] OR Persistent Atrial Fibrillation[Text Word] OR Atrial Fibrillation, Persistent[Text Word] OR Atrial Fibrillations, Persistent[Text Word] OR Fibrillation, Persistent Atrial[Text Word] OR Fibrillations, Persistent Atrial[Text Word] OR Persistent Atrial Fibrillations[Text Word] OR Familial Atrial Fibrillation[Text Word] OR Atrial Fibrillation, Familial[Text Word] OR Atrial Fibrillations, Familial[Text Word] OR Familial Atrial Fibrillations[Text Word] OR Fibrillation, Familial Atrial[Text Word] OR Fibrillations, Familial Atrial[Text Word] OR Paroxysmal Atrial Fibrillation[Text Word] OR Atrial Fibrillation, Paroxysmal[Text Word] OR Atrial Fibrillations, Paroxysmal[Text Word] OR Fibrillation, Paroxysmal Atrial[Text Word] OR Fibrillations, Paroxysmal Atrial[Text Word] OR Paroxysmal Atrial Fibrillations[Text Word])) AND ("Dabigatran"[Mesh]) OR (Dabigatran[Text Word] OR N-((2-((4-(aminoiminomethyl)phenyl)amino)methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl)-N-2-pyridinyl-beta-alanine[Text Word] OR BIBR 1048[Text Word] OR Pradaxa[Text Word] OR Dabigatran Etexilate[Text Word] OR Etexilate, Dabigatran[Text Word] OR Dabigatran Etexilate Mesylate[Text Word] OR Etexilate Mesylate, Dabigatran[Text Word] OR Mesylate, Dabigatran Etexilate[Text Word]))</p>	<p>1715</p>
<p>EMBASE</p>	<p>#1 ('atrial fibrillation'/exp OR 'atrial fibrillation' OR 'atrium fibrillation' OR 'auricular fibrillation' OR 'auricular fibrillation' OR 'cardiac atrial fibrillation' OR 'cardiac atrium fibrillation' OR 'fibrillation, heart atrium' OR 'heart atrial fibrillation' OR 'heart atrium fibrillation' OR 'heart fibrillation atrium' OR 'non-valvular atrial fibrillation' OR 'nonvalvular atrial fibrillation')</p> <p>#2 ('dabigatran'/exp OR 'bibr 953' OR 'bibr953' OR 'dabigatran' OR 'n [[2 [(4 amidinoanilino) methyl] 1 methyl 5 benzimidazolyl] carbonyl] n (2 pyridyl) beta alanine' OR 'n [[2 [[4 (aminoiminomethyl) phenyl] amino] methyl] 1 methyl 1h benzimidazol 5 yl] carbonyl] n (2 pyridyl) beta alanine')</p> <p>#3 ('warfarin'/exp OR '1 (4' hydroxy 3' coumarinyl) 1 phenyl 3 butanone' OR '3 (alpha acetylbenzyl) 4 hydroxycoumarin' OR '3 acetylbenzoyl 4 hydroxy coumarinedimethylaminoethanol' OR '3 alpha phenyl beta acetyethyl 4 hydroxycoumarin' OR 'acetylbenzylhydroxycoumarin' OR 'adoisine' OR 'aldocumar' OR 'alpha acetylbenzyl 4 hydroxycoumarin dimethylaminoethanol' OR 'antrombin k' OR 'athrombin' OR 'athrombin k' OR 'athrombin-k' OR 'athrombine k' OR 'athrombinek' OR 'befarin' OR 'carfin' OR 'circuvit' OR 'compound 42' OR 'coumadan' OR 'coumadan sodico' OR 'coumadin' OR 'coumadin sodium' OR 'coumadine' OR 'coumafene' OR 'coumaphene' OR 'd warfarin' OR 'dagonal' OR 'dextro warfarin' OR 'farin' OR 'jantoven' OR 'kumatox' OR 'l warfarin' OR 'levo warfarin' OR 'maforan' OR 'marevan' OR 'orfarin' OR 'panwarfarin' OR 'panwarfin' OR 'potassium warfarin' OR 'prothromadin' OR 'r warfarin' OR 'simarc-2' OR 'sodium warfarin' OR 'sodium warfarinum' OR 'sofarin' OR 'tintorane' OR 'uniwarfin' OR 'wafarin' OR 'waran' OR 'warf compound 42' OR 'warfar' OR 'warfarin' OR 'warfarin 2 (dimethylamino) ethanol' OR 'warfarin potassium' OR 'warfarin sodium' OR 'warfarine' OR 'warfarinum sodium' OR 'warfil 5' OR 'warfilone' OR 'warnerin')</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3 AND [medline]/lim)</p>	<p>2452</p>



<p style="text-align: center;">The Cochrane Library</p>	<p>#1 MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees #2 ("atrial fibrillation") (Word variations have been searched) #3 (Atrial Fibrillation, Paroxysmal) (Word variations have been searched) #4 (Fibrillation, Paroxysmal Atrial) (Word variations have been searched) #5 (Atrial Fibrillations, Paroxysmal) (Word variations have been searched) #6 (Paroxysmal Atrial Fibrillations) (Word variations have been searched) #7 (Paroxysmal Atrial Fibrillation) (Word variations have been searched) #8 (Familial Atrial Fibrillations) (Word variations have been searched) #9 (Fibrillation, Familial Atrial) (Word variations have been searched) #10 (Atrial Fibrillation, Familial) (Word variations have been searched) #11 (Familial Atrial Fibrillation) (Word variations have been searched) #12 (Fibrillations, Familial Atrial) (Word variations have been searched) #13 (Atrial Fibrillations, Familial) (Word variations have been searched) #14 (Fibrillation, Auricular) (Word variations have been searched) #15 (Fibrillations, Atrial) (Word variations have been searched) #16 (Fibrillations, Auricular) (Word variations have been searched) #17 (Fibrillation, Atrial) (Word variations have been searched) #18 (Auricular Fibrillations) (Word variations have been searched) #19 (Atrial Fibrillations) (Word variations have been searched) #20 (Auricular Fibrillation) (Word variations have been searched) #21 (Atrial Fibrillation, Persistent) (Word variations have been searched) #22 (Fibrillations, Persistent Atrial) (Word variations have been searched) #23 (Persistent Atrial Fibrillations) (Word variations have been searched) #24 (Persistent Atrial Fibrillation) (Word variations have been searched) #25 (Atrial Fibrillations, Persistent) (Word variations have been searched) #26 (Fibrillation, Persistent Atrial) (Word variations have been searched) #27 {OR #1-#26} #28 MeSH descriptor: [Dabigatran] explode all trees #29 (Dabigatran) (Word variations have been searched) #30 (Dabigatran Etexilate) (Word variations have been searched) #31 (Etexilate, Dabigatran) (Word variations have been searched) #32 (BIBR 1048) (Word variations have been searched) #33 (Dabigatran Etexilate Mesylate) (Word variations have been searched) #34 (Etexilate Mesylate, Dabigatran) (Word variations have been searched) #35 (Mesylate, Dabigatran Etexilate) (Word variations have been searched) #36 (Pradaxa) (Word variations have been searched) #37 {OR #28-#36} #38 #27 AND 37</p>	<p style="text-align: center;">1287</p>
<p style="text-align: center;">Total</p>		<p style="text-align: center;">5454</p>

Quadro 16. Plataforma de buscas e estratégia utilizadas pela SE da Conitec para idarucizumabe.

Plataforma de busca	Estratégia de Busca Maio de 2020	Resultados
Pubmed (MEDLINE)	(("idarucizumab" [Supplementary Concept]) OR (Idarucizumab[Text Word] OR Praxbind[Text Word] OR BI-655075[Text Word] OR BI655075[Text Word] OR BI 655075[Text Word] OR ADABI-FAB[Text Word])) AND (("Cohort Studies"[Mesh]) OR (Cohort Studies[Text Word] OR Cohort Study[Text Word] OR Studies, Cohort[Text Word] OR Study, Cohort[Text Word] OR Concurrent Studies[Text Word] OR Studies, Concurrent[Text Word] OR Concurrent Study[Text Word] OR Study, Concurrent[Text Word] OR Closed Cohort Studies[Text Word] OR Cohort Studies, Closed[Text Word] OR Closed Cohort Study[Text Word] OR Cohort Study, Closed[Text Word] OR Study, Closed Cohort[Text Word] OR Studies, Closed Cohort[Text Word] OR Analysis, Cohort[Text Word] OR Cohort Analysis[Text Word] OR Analyses, Cohort[Text Word] OR Cohort Analyses[Text Word] OR Historical Cohort Studies[Text Word] OR Cohort Study, Historical[Text Word] OR Historical Cohort Study[Text Word] OR Study, Historical Cohort[Text Word] OR Cohort Studies, Historical[Text Word] OR Studies, Historical Cohort[Text Word] OR Incidence Studies[Text Word] OR Incidence Study[Text Word] OR Studies, Incidence[Text Word] OR Study, Incidence[Text Word]))	33
EMBASE	('idarucizumab'/exp OR 'bi 655075' OR 'bi655075' OR 'idarucizumab' OR 'praxbind') AND ('cohort analysis'/exp OR 'analysis, cohort' OR 'cohort analysis' OR 'cohort fertility' OR 'cohort life cycle' OR 'cohort studies' OR 'cohort study' OR 'fertility, cohort' OR 'observational study'/exp OR 'non experimental studies' OR 'non experimental study' OR 'nonexperimental studies' OR 'nonexperimental study' OR 'observation studies' OR 'observation study' OR 'observational studies' OR 'observational studies as topic' OR 'observational study' OR 'observational study as topic')	82
Total		115

1. Fluxograma da seleção de estudos incluídos no relatório pela Secretária-Executiva da Conitec.

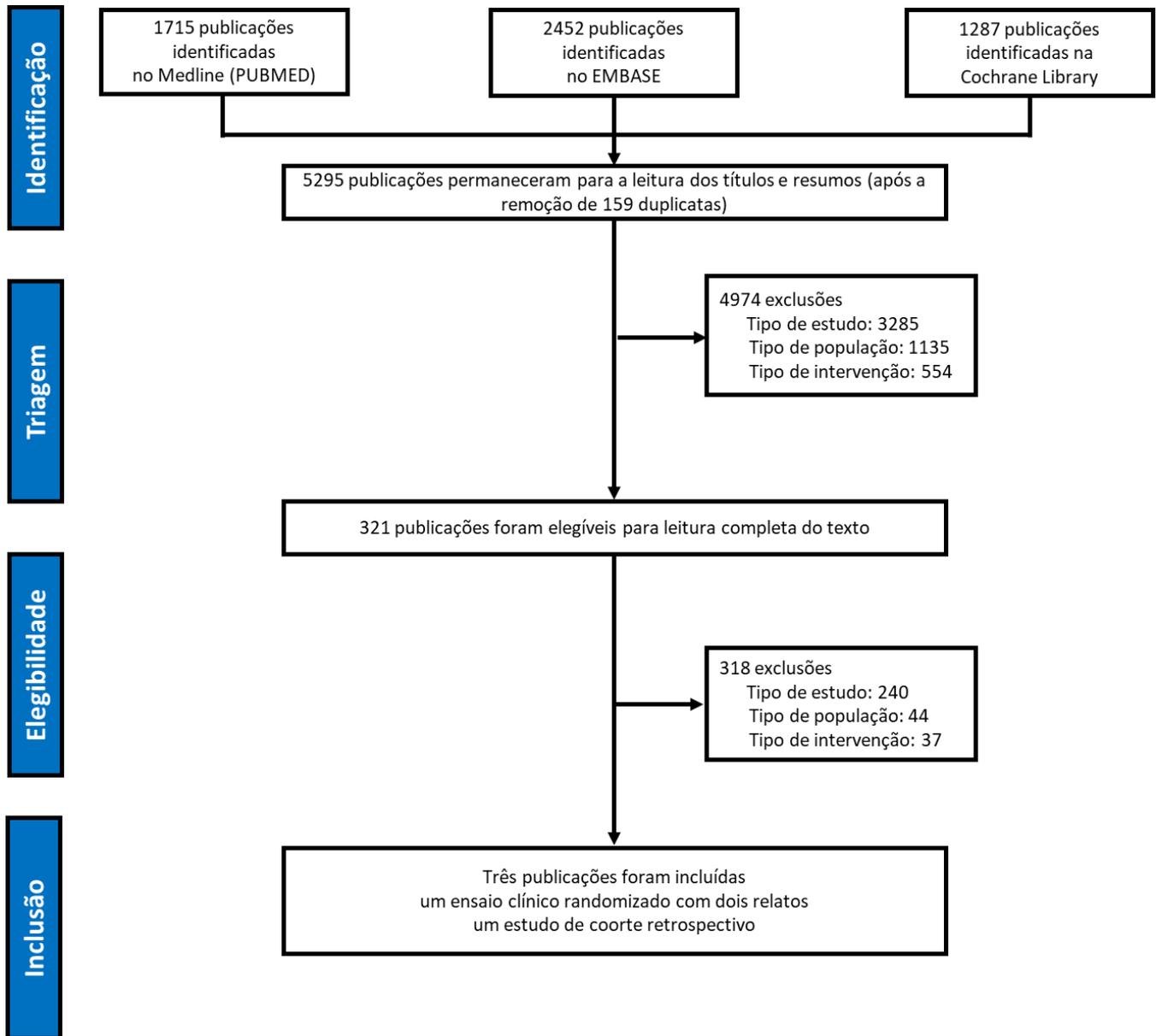


Figura 10. Fluxograma da seleção de estudos incluídos para dabigatran no relatório pela Secretária-Executiva da Conitec.

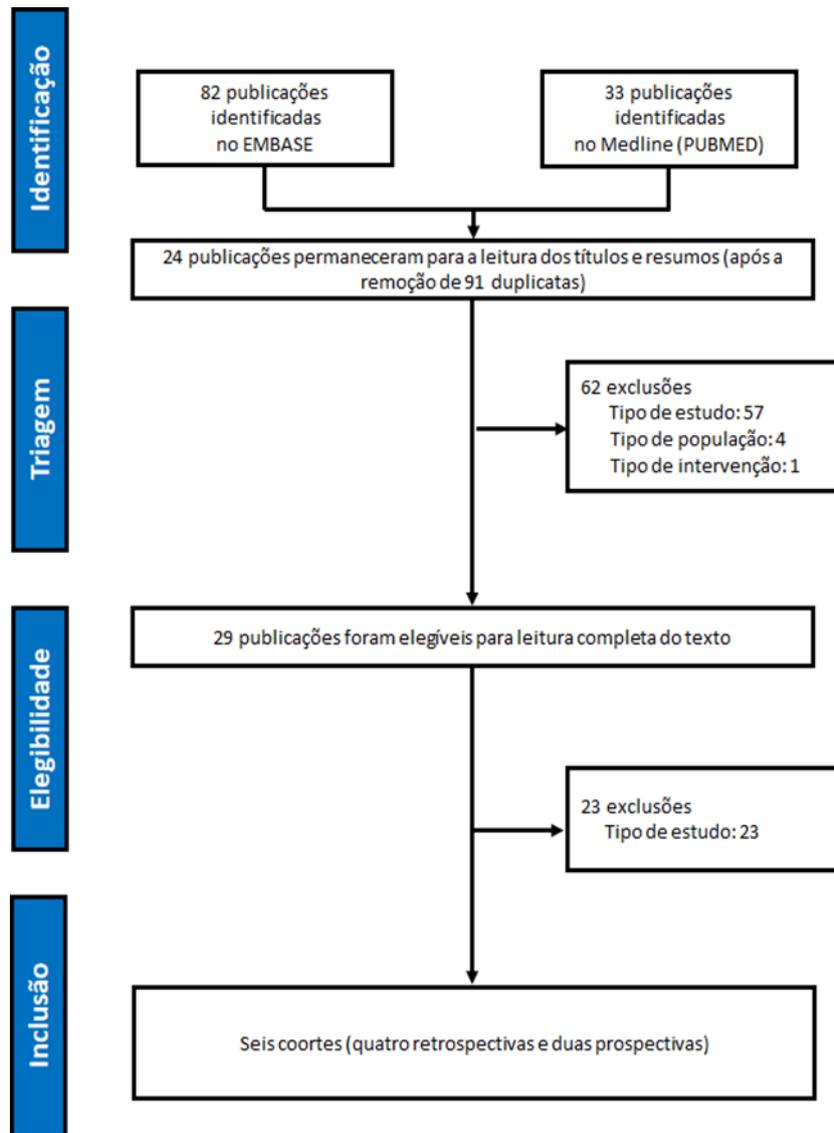


Figura 11. Fluxograma da seleção de estudos incluídos para idarucizumabe no relatório pela Secretária-Executiva da Conitec.

5. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais

Quadro 17. Qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos no relatório pela escala de *Newcastle-Ottawa*.

ESTUDOS	SELEÇÃO				COMPARABILIDADE	DESFECHO			Total (8*)
	Representatividade do grupo exposto na coorte (*)	Representatividade do grupo não exposto na coorte (*)	Determinação da exposição ou intervenção (*)	Demonstração de que o desfecho não estava presente no início do estudo (*)	Comparabilidade das coortes com base no desenho do estudo ou análise (**)	Avaliação do desfecho (*)	Tempo de acompanhamento necessário para a ocorrência do desfecho (*)	Adequação do acompanhamento (*)	
Pollack (2017)	*	-	*	*	-	*	*	*	6* Baixa qualidade
Van der Wall (2018)	*	-	*	*	-	*	*	*	6* Baixa qualidade
Chan (2016)	*	*	*	*	*	*	*	*	8* Boa qualidade
Barber (2020)	*	*	*	*	-	*	*	-	6* Baixa qualidade
Bavalia (2019)	*	-	*	*	-	*	*	-	5* Baixa qualidade
Brennan (2018)	*	-	*	*	-	*	*	-	5* Baixa qualidade
Küpper (2019)	*	-	*	*	-	*	*	-	5* Baixa qualidade
Singh (2019)	*	*	*	*	*	*	*	*	8* Alta qualidade

Boa qualidade: 3 ou 4 estrelas no domínio de seleção **E** 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade **E** 2 ou 3 estrelas no domínio de desfecho;

Qualidade razoável: 2 estrelas no domínio de seleção **E** 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade **E** 2 ou 3 estrelas no domínio de desfecho;

Baixa qualidade: 0 ou 1 estrela no domínio de seleção **OU** 0 estrelas no domínio de comparabilidade **OU** 0 ou 1 estrelas no domínio de desfecho.

