

Nota Técnica 23781

Data de criação: 15/12/2020 10:40:41

Data de conclusão: 15/12/2020 10:47:40

Paciente

Idade:

58 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Caxias do Sul/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Diagnóstico

Diagnóstico:

I26.9 Embolia pulmonar sem menção de cor pulmonale agudo e D68 Outros defeitos de coagulação.

CID:

I26.9 - Embolia pulmonar sem menção de cor pulmonale agudo

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Laudo Médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

Rivaroxabana

Via de administração:

ORAL

Posologia:

Rivaroxabana 20mg, 1 comprimido ao dia, uso contínuo.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

Rivaroxabana

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Varfarina sódica e heparina sódica.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Sim, existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

Rivaroxabana

Laboratório:

EMS S/A

Marca Comercial:

RIVAROXABANA

Apresentação:

Rivaroxabana 20 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC OPC X 28

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

109,46

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

Rivaroxabana

Dose Diária Recomendada:

20mg/dia (1cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

Rivaroxabana

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A rivaroxabana é um fármaco anticoagulante com ação inibitória direta e reversível do fator Xa, resultando em uma diminuição da atividade do complexo protrombinase com consequente diminuição da geração de trombina e do desenvolvimento do coágulo de fibrina. A edoxabana e a apixabana configuram os chamados “novos anticoagulantes”, ou “anticoagulantes de ação direta” (5,6). Sua administração é oral e sua ação anticoagulante é previsível, não requerendo monitorização (7). Em relação à varfarina apresenta menos interações conhecidas com outros fármacos ou alimentos, além de conferir conforto posológico, uma vez que não requer monitoramento mensal (6).

A eficácia da rivaroxabana foi avaliada pelo estudo EINSTEIN-DVT, para o desfecho tromboembolismo venoso, e pelo estudo EINSTEIN-PE, para o desfecho embolia pulmonar (8, 9). Ambos estudos pivotais que compararam a rivaroxabana ao tratamento com antagonista da vitamina K (varfarina ou acenocumarol) associado à enoxaparina.

No estudo EINSTEIN-DVT, publicado em 2010, 3.449 pacientes com trombose venosa foram aleatorizados em dois grupos: grupo intervenção, que recebeu rivaroxabana (15 mg a cada 12h por 3 semanas, seguido por 20mg a cada 24h por 3, 6 ou 12 meses após o diagnóstico de tromboembolismo agudo), e grupo controle, que recebeu tratamento convencional com enoxaparina (1 mg/kg a cada 12 h por pelo menos 5 dias) seguido por varfarina ou acenocumarol durante o mesmo período. Em análise de não inferioridade a rivaroxabana demonstrou ser tão eficaz quanto o tratamento convencional em relação à taxa de recorrência de tromboembolismo (2,1% vs. 3,0%; $p < 0,001$), resultado que se manteve quando comparados àqueles pacientes que apresentavam trombofilia diagnosticada em relação aos

demais. A taxa de sangramento também não apresentou diferença entre os grupos (8,1%). Após seguimento de pelo menos 3 meses, criou-se um terceiro grupo, denominado EINSTEIN-Extension, em que 1.196 pacientes foram aleatorizados para receber rivaroxabana ou placebo por um período de 12 meses. Houve recorrência de evento tromboembólico em 1,3% dos pacientes que receberam rivaroxabana contra 7,1% dos pacientes do grupo placebo ($p < 0,001$), sendo que 0,7% dos pacientes do grupo rivaroxabana apresentaram sangramento grave não fatal contra nenhum do grupo placebo ($p = 0,11$).

Em 2012, no EINSTEIN-PE, 4.832 pacientes com embolia pulmonar foram aleatorizados para receber rivaroxabana (15 mg a cada 12h por 3 semanas, seguido por 20 mg/dia por 3, 6 ou 12 meses após o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar agudo) ou tratamento convencional com enoxaparina (1 mg/kg a cada 12 h por pelo menos 5 dias) seguido por varfarina ou acenocumarol durante o mesmo período. Não foram observadas diferenças entre os grupos em relação à taxa de recorrência de tromboembolia (2,1% vs. 1,8%; $p = 0,003$ para não inferioridade). A taxa de sangramento nos grupos rivaroxabana e terapia convencional foi de, respectivamente, 10,3% e 11,4% ($p = 0,23$).

Os estudos EINSTEIN demonstraram uma eficácia semelhante da rivaroxabana em relação ao tratamento convencional (enoxaparina na fase aguda e varfarina ou acenocumarol nos períodos de longa duração), concluindo em favor da rivaroxabana apenas pela sua comodidade posológica e ausência de necessidade de monitoramento.

Um conjunto de revisões sistemáticas foram publicadas desde então, comparando o uso dos anticoagulantes de ação direta à varfarina. Estas revisões incluíram, como referência para a rivaroxabana, os estudos EINSTEIN supracitados, ou estudos observacionais de validade externa limitada, motivo pelo qual não serão destacadas nesta nota.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

A comodidade da não necessidade de monitoramento mensal e a menor interação com alimentos e outros fármacos no tratamento com rivaroxabana, comparado ao tratamento com varfarina, são relevantes e devem ser considerados. Entretanto, as evidências disponíveis sobre eficácia e segurança da rivaroxabana para a prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes não acometidos por outras morbidades de relevância clínica são provenientes de estudo pivotal de não-inferioridade, não permitindo a assunção de superioridade clínica. No que se refere aos eventos adversos relacionados ao uso da varfarina que levaram a autora à hospitalização, destaca-se que os estudos avaliados não mostraram qualquer benefício no uso da rivaroxabana na sua prevenção e, ademais, enquanto a varfarina dispõe de antídoto para a reversão dos quadros de intoxicação, a rivaroxabana não o tem, podendo expor a paciente a um risco aumentado caso o motivo que leve a mesma a experienciar tais eventos esteja relacionado ao uso inadequado do medicamento.

Ainda, a relação custo-efetividade da rivaroxabana, quando comparada à varfarina, favorece o

tratamento disponível no sistema público, fato corroborado pelas análises da agência canadense, que aprovou seu uso para longos períodos de tempo apenas mediante acordo comercial de redução de preço.

Há evidências científicas?

Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não

Referências bibliográficas:

1. Thompson BT, Kabrhel C. Overview of acute pulmonary embolism in adults [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 21 Ago 2018 [citado em 17 de outubro de 2020]. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults>
2. DynaMed. Record No. T115857, Pulmonary Embolism (PE) [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995; [atualizado em 30 de novembro de 2018, citado em 17 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115857>.
3. Sardi A, Gluskin J, Guttentag A, Kotler MN, Braitman LE, Lippmann M. Saddle pulmonary embolism: is it as bad as it looks? A community hospital experience. Crit Care Med. novembro de 2011;39(11):2413–8.
4. Darze ES, Casqueiro JB, Ciuffo LA, Santos JM, Magalhães IR, Latado AL, et al. Mortalidade por Embolia Pulmonar no Brasil entre 1989 e 2010: Disparidades Regionais e por Gênero. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. janeiro de 2016;106(1):4–12.
5. Leung, LLK. Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 8 Maio 2020 [citado em 17 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/direct-oral-anticoagulants-doacs-and-parenteral-direct-acting-anticoagulants-dosing-and-adverse-effects>
6. Hirsh J, Eikelboom JW, Chan NC. Fifty years of research on antithrombotic therapy: Achievements and disappointments. European Journal of Internal Medicine. 1o de dezembro de 2019;70:1–7.
7. Escolar G, Diaz-Ricart M, Arellano-Rodrigo E, Galán AM. The pharmacokinetics of edoxaban for the prevention and treatment of venous thromboembolism. Expert Opin Drug Metab Toxicol. março de 2014;10(3):445–58.
8. EINSTEIN Investigators E, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010;363(26):2499-510. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>
9. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012;366(14):1287-97. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1113572>
10. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Apixabana, rivaroxabana e dabigatrana em pacientes com fibrilação atrial não valvar. 2016 fev. Report No.: 195.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Rivaroxaban for treating pulmonary embolism and preventing recurrent venous thromboembolism (TA287) [Internet]; 26 Jun 2013 [citado em 17 de outubro de 2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta284>
12. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Rivaroxaban (SR0327)

[Internet]; 6 Mai 2013 [citado em 21 de setembro de 2020] Disponível em: <https://www.cadth.ca/rivaroxaban-51>

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta laudo médico atestando diagnóstico de trombofilia, com episódio de tromboembolia pulmonar em 2007, quando iniciou terapia anticoagulante com varfarina. A médica assistente relata que recentemente a paciente apresentou episódios de intoxicação cumarínica com necessidade de internação para reversão do quadro e, considerando a necessidade da manutenção da anticoagulação, prescreve rivaroxabana, tecnologia pleiteada pela parte autora.

A embolia é caracterizada pela oclusão de uma ou mais artérias, geralmente pulmonares ou cerebrais, por trombos (coágulos) que se originam em outro local, comumente de veias de grosso calibre das pernas ou da pelve. A embolia mais frequente é a pulmonar (1,2). A incidência anual de embolia pulmonar é estimada em aproximadamente 1 a cada 1000 pessoas nos Estados Unidos (3). A taxa de mortalidade padronizada por idade para embolia pulmonar no Brasil, em 2010, foi estimada em 2,09 a cada 100.000 habitantes, apresentando queda se comparada ao ano de 1989, quando era de 3,04 a cada 100.000, associada à melhora no diagnóstico e tratamento da condição (4).

Os fatores de risco para embolia incluem história prévia de doença venosa tromboembólica, idade avançada, fumo, obesidade, câncer e distúrbios de hipercoagulabilidade hereditários ou adquiridos (trombofilias), além de procedimentos cirúrgicos e imobilização prolongada (1,2). O diagnóstico inclui avaliação clínica, exames laboratoriais e de imagem e o tratamento constitui-se de terapia anticoagulante ou trombolítica, que pode ser eventual ou contínua, a depender do risco de recorrência. Aos pacientes que apresentam um ou mais fatores de risco, como é o caso da paciente em tela, recomenda-se terapia anticoagulante contínua (1,2).