Nota Técnica 27437

Data de conclusão: 23/02/2021 09:36:55

Paciente

Idade: 74 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 27437

CID: I82.9 - Embolia e trombose venosas de veia não especificada

Diagnóstico: I25.5 Miocardiopatia isquêmica e I82.9 Embolia e trombose venosas de veia não especificada.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo Médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Rivaroxabana

Via de administração: ORAL

Posologia: Rivaroxabana 20 mg, um comprimido ao dia, via oral, uso continuo.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Rivaroxabana

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Varfarina sódica.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

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. Junto à edoxabana e 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 TVP, e pelo estudo EINSTEIN-PE, para o desfecho EP (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 TVP 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%; $p < 0,001$). 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 EP 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 não inferioridade 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 avaliada

Conclusão

Tecnologia: Rivaroxabana

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.
Ainda, a relação custo-efetividade da rivaroxabana, quando comparada à varfarina, embora não explorada para a condição em análise, parece favorecer o tratamento já 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.
Por fim, destaca-se que não há impedimento clínico na troca da terapia medicamentosa. Estão disponíveis protocolos que orientam a substituição da terapia com anticoagulantes orais diretos por antagonistas da vitamina K, alternativa eficaz, segura e disponível no SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Ortel T, Neumann T, Ageno W et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism.2020 [citado em 15 de dezembro de 2020]. Disponível em: https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/19/4693/463998/American-Society-of-Hematology-2020-guidelines-for

2. Thompson BT, Kabrhel C. Overview of acute pulmonary embolism in adults [Internet]. Waltham (MA). UpToDate; 21 Ago 2018 [citado em 15 de dezembro de 2020]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults

3. DynaMed. Record No. T115857, Pulmonary Embolism (PE) [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 [citado em 15 de dezembro de 2020]. Disponível em: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115857.

4. Hull R, Lip GY. Venous thromboembolism: Anticoagulation after initial management. UpToDate; 05 April 2020 [citado em 15 de dezembro de 2020]. Disponível em:

https://www.uptodate.com/contents/venous-thromboembolism-anticoagulation-after-initial-management?search=tromboembolismo%20venoso&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

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 15 de dezembro 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 [citado em 15 de dezembro de 2020]. 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.[citado em 15 de dezembro de 2020]. 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 15 de dezembro 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 15 de dezembro de 2020]. Disponível em: https://www.cadth.ca/rivaroxaban-51

NatJus 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 histórico de trombose venosa profunda de membros inferiores de repetição, não tendo se adaptado previamente a varfarina por controle inadequado da coagulação sanguínea, sendo este substituído pelo medicamento pleiteado, a rivaroxabana. O demandante sofreu um infarto agudo do miocárdio em dezembro de 2011, sendo submetido à angioplastia coronária com implante de stent. Atualmente está em uso dos medicamentos atenolol, AAS, sinvastatina e ciprofibrato.
O termo tromboembolismo venoso (TEV) inclui duas condições frequentes, que são a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP). A TVP caracteriza-se pela formação de um trombo (coágulo) dentro de uma veia profunda, sendo mais frequente em membros inferiores (80 a 95%). As principais complicações decorrentes dessa doença são: insuficiência venosa crônica/síndrome pós-trombótica (edema e/ou dor em membros inferiores, mudança na pigmentação, ulcerações na pele) e embolia pulmonar (EP). A incidência anual de TVP ou EP é estimada em aproximadamente 1 a 2 para cada 1000 nos Estados Unidos (1).
Os fatores de risco para TEV incluem história prévia de doença venosa tromboembólica, idade avançada, fumo, obesidade, câncer e distúrbios de hipercoagulabilidade hereditários ou adquiridos, além de procedimentos cirúrgicos e imobilização prolongada (2,3). O diagnóstico inclui avaliação clínica, exames laboratoriais e de imagem e o tratamento se constitui de terapia anticoagulante ou trombolítica, que pode ser eventual ou contínua, a depender do risco de recorrência. Alguns casos podem requerer intervenção cirúrgica (4).