

Nota Técnica 3913

Data de conclusão: 16/06/2020 12:17:05

Paciente

Idade: 54 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Guaíba/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 3913

CID: I26 - Embolia pulmonar

Diagnóstico: Embolia pulmonar

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Relato clínico do prescritor

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Edoxabana

Via de administração: VIA ORAL

Posologia: Edoxabana 60mg (Lixiana® 60mg), 1 cápsula por dia.

Uso contínuo? Não informado

Duração do tratamento: -

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: Edoxabana

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

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Edoxabana

Laboratório: DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA

Marca Comercial: Lixiana®

Apresentação: 60 MG COM REV CT BL AL AL X 30

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 200,89

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Edoxabana

Dose Diária Recomendada: 1 cápsula por dia

Preço Máximo de Venda ao Governo: 200,89

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Edoxabana

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A edoxabana é um fármaco anticoagulante com ação inibitória direta e reversível do fator Xa, resultando numa diminuição da atividade do complexo protrombinase com conseqüente diminuição da geração de trombina e do desenvolvimento do coágulo de fibrina. Junto à rivaroxabana 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).

Sua eficácia foi avaliada no estudo HOKUSAI-VTE, financiado pela farmacêutica Daiichi-Sankyo, um ensaio clínico duplo cego de não inferioridade em que se comparou a eficácia e segurança da edoxabana com a varfarina no tratamento do tromboembolismo venoso por um período de 3 a 12 meses, com aferições mensais. Foram incluídos 4.921 pacientes com 18 anos ou mais com diagnóstico de trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar. O limite superior para o hazard ratio para estabelecer não inferioridade foi de 1,5. Neste estudo, concluiu-se a não inferioridade da edoxabana, 60mg uma vez ao dia, em relação à Varfarina no tratamento e prevenção da embolia venosa recorrente (HR 0,89; IC95% 0,70–1,13; P<0,001 para não inferioridade). Se considerados apenas os pacientes com histórico prévio de embolia pulmonar, o HR para recorrência de eventos trombóticos durante o estudo foi de 0,73 (IC95% 0,50-1,06). Quanto à segurança, na prevenção de eventos hemorrágicos maiores ou clinicamente relevantes, encontrou-se HR de 0,81 (IC95% 0,71-0,94; P=0,004 para superioridade) (9).

Um conjunto de revisões sistemáticas foram publicadas desde então, comparando o uso dos anticoagulantes de ação direta à varfarina, incluindo o estudo HOKUSAI-VTE como referência para a edoxabana. Cita-se, a exemplo, trabalho publicado em 2016 pela Cochrane, que concluiu que a evidência para eficácia dos anticoagulantes de ação direta na prevenção da recorrência de embolia pulmonar foi heterogênea e, embora os novos fármacos apresentem notável comodidade ao usuário pela não necessidade do monitoramento do RNI, não foi possível determinar sua superioridade clínica, quando comparada à varfarina, no tratamento da embolia pulmonar. Ainda, aponta para a necessidade de estudos complementares que avaliem adesão, tolerabilidade e custo-efetividade da terapia com esta classe de fármacos (10).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: Edoxabana

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 edoxabana, comparado ao tratamento com varfarina, são notáveis e devem ser considerados. Entretanto, as evidências disponíveis

sobre eficácia e segurança da edoxabana para a prevenção secundária da embolia pulmonar em pacientes não acometidos por outras morbidades de relevância clínica são provenientes de um único estudo, duplo-cego, de não-inferioridade, financiado pelo laboratório que a comercializa, considerado como estudo pivotal, não permitindo a assunção de superioridade clínica.

Embora tenha sido relatado, pelo médico assistente, que a paciente em questão apresentou trombose com embolia durante o tratamento com varfarina, entende-se que o evento aconteceu em pós-operatório e, em sabendo que os procedimentos cirúrgicos são importantes fatores de risco para complicações do tipo, não podemos atribuir sua ocorrência à falha na terapia anticoagulante com varfarina.

Ainda, é controversa a relação custo-efetividade da edoxabana, quando comparada à varfarina. Embora não existam estudos para a realidade brasileira, agências de países de alta renda, como aquelas da Inglaterra e Canadá não apenas fizeram ressalvas ao método de cálculo apresentado pela fabricante, como chegaram a aprovar seu uso 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 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. Thompson BT, Kabrhel C. Overview of acute pulmonary embolism in adults [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 21 Ago 2018 [citado em 10 de junho 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 8 de junho 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 8 de junho de 2020]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/direct-oral-anticoagulants-d-oacs-and-parenteral-direct-acting-anticoagulants-dosing-and-adverse-effects?search=edoxaban&source=search_result&selectedTitle=2~102&usage_type=default&display_rank=1#H1642544
 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. Zalpour A, Oo TH. Update on Edoxaban for the Prevention and Treatment of Thromboembolism: Clinical Applications Based on Current Evidence. Adv Hematol.

2015;2015:920361.

9. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 10 de outubro de 2013;369(15):1406–15.

10. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 4 de dezembro de 2015 [citado 8 de junho de 2020];2015(12). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6463831/>

11. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Apixabana, rivaroxabana e dabigratana em pacientes com fibrilação atrial não valvar. 2016 fev. Report No.: 195.

12. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 28 de novembro de 2013;369(22):2093–104.

13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Edoxaban for treating and for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism (TA354) [Internet]; 26 Ago 2015 [citado em 15 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta354/chapter/4-Consideration-of-the-evidence>

14. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Edoxaban for venous thromboembolism (VTE) [Internet]; 25 Mai 2017 [citado em 15 de junho de 2020] Disponível em: <https://www.cadth.ca/edoxaban>

NatJus Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo clínico relatando que a requerente (51 anos) teve trombose venosa com embolia pulmonar maciça sem causa aparente, em 2011, quando lhe foi prescrito uso de varfarina por um período determinado de tempo (entende-se que o uso foi de 6 a 12 meses a contar da data do evento). Em 2015, após parar o tratamento com anticoagulante, teve novo episódio de trombose venosa em membro inferior, sem embolia pulmonar, e teve prescrição de tratamento contínuo com varfarina por isso. Em 2017 foi submetida à histerectomia por sangramento relacionado ao tratamento com anticoagulante e apresentou nova trombose e embolia no pós-operatório. Desde esse último episódio a requerente está em tratamento com novos anticoagulantes (iniciou com rivaroxabana, migrou para apixabana e finalmente para edoxabana, por ser a mais barata das três, que usa até hoje) e não apresentou novos eventos tromboembólicos. O prescritor justifica a mudança para os novos anticoagulantes pela dificuldade no manejo da varfarina.

Em contato realizado com o médico assistente fomos informados que a paciente não apresenta morbidades associadas, não foi submetida à investigação para anticorpo antifosfolípido ou trombofilias e que, enquanto em uso da varfarina, teve monitoramento do RNI (razão normalizada internacional). Enquanto complicação durante o uso da varfarina, foi citado o evento tromboembólico que aconteceu no pós-operatório de histerectomia, em 2017.

A embolia pulmonar é caracterizada pela oclusão de uma ou mais artérias pulmonares por trombos, ou coágulos, que se originam de outro local, comumente de veias de grosso calibre das pernas ou da pelve (1,2). A incidência anual de embolia pulmonar é estimada em aproximadamente 1 a cada 1000 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,

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 pulmonar incluem idade avançada, história prévia de doença venosa tromboembólica, fumo, obesidade, câncer, uso de estrogênio, gravidez e distúrbios de hipercoagulabilidade hereditários ou adquiridos, 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. Alguns casos podem requerer intervenção cirúrgica (1,2).