

Nota Técnica 57775

Data de conclusão: 10/12/2021 00:12:06

Paciente

Idade: 61 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 57775

CID: I70.0 - Aterosclerose da aorta

Diagnóstico: Aterosclerose da aorta e Aterosclerose de outras artérias

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: APIXABANA

Via de administração: VO

Posologia: apixabana 2,5 mg, 1 cp/dia via oral, uma vez por dia

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: APIXABANA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Como alternativas o SUS disponibiliza tratamento das doenças de base do paciente (DM2), bem como de outros fatores de risco cardiovasculares que possam estar presentes. Além disso, estão disponíveis pelo SUS tratamentos não farmacológicos. Assumindo que o objetivo da prescrição seja a anticoagulação, a varfarina é um anticoagulante disponível no SUS

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Não

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela do CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: APIXABANA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 28,25

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: APIXABANA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: APIXABANA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A apixabana 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. Sua administração é oral e, em relação à varfarina, apresenta menos interações conhecidas com outros fármacos ou alimentos, além de conferir conforto posológico, uma vez que não requer monitoramento frequente com exame laboratorial (3).

No contexto de anticoagulação, a apixabana foi estudada para prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) e embolia sistêmica em 2011, pelo estudo ARISTOLE, que acompanhou 18.201 pacientes com episódios de flutter ou fibrilação atrial documentados em eletrocardiograma e presença de, ao menos, um fator de risco para AVC (idade igual ou superior a 75 anos, AVC ou outras complicações cardíacas, hipertensão ou diabetes com necessidade de tratamento farmacológico), por um tempo médio de 1,8 anos. Trata-se de estudo de não inferioridade que não demonstrou diferença no uso da tecnologia versus a varfarina na prevenção de eventos tromboembólicos (hazard ratio (HR) 0,92 [IC95% 0,74 - 1,13; P=0,42]). Entretanto mostrou diferença em favor da apixabana para sangramento maior (HR 0,69 [IC95% 0,6 - 0,8; P<0,0001]) (4). Cabe aqui ressaltar que a indicação pleiteada no processo é outra (doença arterial periférica) e com dose menor de apixabana do que aquela utilizada para anticoagulação (2,5 mg por dia vs. 5,0 mg por dia).

O uso de um outro anticoagulante oral direto (rivaroxabana) em baixa dose associado a aspirina em pacientes com DAP foi avaliado em um ensaio clínico, duplo-cego, multicêntrico e internacional que randomizou 27.395 pacientes com doença vascular aterosclerótica estável para receber rivaroxabana (2,5 mg duas vezes ao dia) mais aspirina (100 mg uma vez ao dia), rivaroxabana (5 mg duas vezes ao dia) ou aspirina (100 mg uma vez ao dia) (5). O desfecho primário foi morte cardiovascular, acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio. Em um acompanhamento médio de 23 meses, o desfecho primário ocorreu em menos pacientes no grupo de rivaroxabana associada à aspirina em comparação com o grupo aspirina isolada: 379 pacientes (4,1%) vs. 496 pacientes (5,4%); razão de risco (RR) 0,76; intervalo de confiança de 95% (IC95%) 0,66 a 0,86; P<0,001. Com estes dados é possível calcular o número de pacientes necessários para tratar para evitar um desfecho desfavorável (NNT), de 77. Em contrapartida, eventos de sangramento maiores ocorreram em mais pacientes no grupo de rivaroxabana do que no grupo aspirina: 288 pacientes (3,1%) vs. 170 pacientes (1,9%); razão de risco de 1,70; IC95%, 1,40 a 2,05; P <0,001. Neste caso, podemos calcular o número de pacientes necessários para tratar para causar um sangramento (NNH), de 83. Houve 313 mortes (3,4%) no grupo de rivaroxabana mais aspirina, em comparação com 378 (4,1%) no grupo de aspirina sozinha (razão de risco, 0,82; IC de 95%, 0,71 a 0,96; P = 0,01; limiar P valor de significância, 0,0025). Eventos de sangramento maiores ocorreram em mais pacientes no grupo com rivaroxabana isolada. Em uma análise de subgrupo pré-especificada com 7470 pacientes com DAP demonstrou dados concordantes (6). A ocorrência do desfecho primário

novamente foi menor no grupo rivaroxabana mais aspirina em comparação com a aspirina sozinha: 126 (5%) vs. 174 (7%); razão de risco de 0,72; IC95 0,57 a 0,90; P=0,0047; NNT de 50. Novamente, também observou-se que o uso da combinação de rivaroxabana mais aspirina aumentou o risco de sangramento maior em comparação com o grupo de aspirina sozinha: 77 (3%) vs. 48 (2%); HR 1,61; IC95% 1,12 a 2,31; P=0,089; NNH de 100.

Não encontramos nenhum estudo com o fármaco pleiteado (apixabana) em dose baixa para pacientes com DAP. Da mesma forma, na ausência de outras indicações clínicas (como arritmias cardíacas, embolias venosas, etc) não está estabelecido se há algum benefício para uso de anticoagulantes versus terapia antiplaquetária para pacientes com DM2 e DAP (7). Para a população geral de DAP, a anticoagulação de rotina com varfarina em adição à aspirina não reduz os eventos cardiovasculares, incluindo mortalidade, e está associada a um aumento no sangramento com risco de vida (8). Existem poucos dados sobre o uso de varfarina em adição à aspirina para pacientes com DM e DAP.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos.

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

Conclusão

Tecnologia: APIXABANA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não há evidências de benefícios do fármaco pleiteado (apixabana) em pacientes com doença arterial periférica. O único estudo que mostrou diminuição de eventos cardiovasculares nesta população foi feito com outro medicamento (rivaroxabana) e este foi contrabalanceado com aumento importante de sangramentos maiores.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Davies MG. Management of claudication due to peripheral artery disease. UpToDate 2020.

2. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Apixabana, rivaroxabana e dabigatana em pacientes com fibrilação atrial não valvar. Fevereiro 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Anticoagulantes_FibrilacaoAtrial.pdf

3. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2017;48(9):2494-2503.

4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerdas M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial

fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.

5. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Störk S, Keltai M, Ryden L, Pogossova N, Dans AL, Lanan F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017 Oct 5;377(14):1319-1330.

6. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP, Lewis BS, Störk S, Zhu J, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Commerford PJ, Vinereanu D, Pogossova N, Ryden L, Fox KAA, Bhatt DL, Misselwitz F, Varigos JD, Vanassche T, Avezum AA, Chen E, Branch K, Leong DP, Bangdiwala SI, Hart RG, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018 Jan 20;391(10117):219-229.

7. Berger JS, Newman JD. Overview of peripheral artery disease in patients with diabetes mellitus. UpToDate 2020.

8. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators, Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, Budaj A, Sussex B, Liu L, Guzman R, Cina C, Crowell R, Keltai M, Gosselin G. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):217-27.

9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Apixaban for preventing stroke and systemic embolism in people with nonvalvular atrial fibrillation (TA275) [Internet]; 27 Feb 2013 [citado em janeiro de 2021]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA275>

10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Rivaroxaban for preventing atherothrombotic events in people with coronary or peripheral artery disease. Technology appraisal guidance [TA607]. Published date: 17 October 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta607>

11. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). New Oral Anticoagulants for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation [Internet]; 15 Jun 2012 [citado em janeiro de 2021] Disponível em: <https://www.cadth.ca/new-oral-anticoagulants-prevention-thromboembolic-events-patients-atrial-fibrillation-0>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudos médicos que informam ser portadora de diabetes melito tipo 2 (DM2) com neuropatia diabética como complicação crônica. Além disso, apresenta doença arterial periférica grave com oclusão no terço distal do tronco tibiofibular. Neste contexto são pleiteados os fármacos apixabana para tratamento da doença vascular periférica e pregabalina para tratamento dos sintomas dolorosos da neuropatia periférica. Esta nota técnica será acerca do fármaco apixabana. Não está claro nos documentos juntados ao processo porque este medicamento está sendo prescrito, bem como porque está sendo pleiteado na dose de 2,5 mg uma vez por dia.

A doença arterial periférica (DAP) é causada por obstrução das artérias dos membros inferiores, impedindo a chegada do sangue em quantidade suficiente para oxigenar os

músculos, os ossos e a pele. Seu principal sintoma é a dor ao caminhar, também chamada de claudicação, definida como um desconforto reproduzível de um grupo definido de músculos que é induzido pelo exercício e aliviado com o repouso. Os sintomas resultam de um desequilíbrio entre a oferta e a demanda de fluxo sanguíneo (1).

O tratamento visa diminuir o risco de progressão, diminuir o risco de complicações e melhorar os sintomas da DAP. Envolve modificação dos fatores de risco cardiovascular, exercícios e possivelmente terapia farmacológica com antiplaquetários. Intervenções cirúrgicas ou endovasculares podem ser indicadas para alguns pacientes com claudicação debilitante (1).