

Nota Técnica 59605

Data de conclusão: 03/01/2022 17:18:14

Paciente

Idade: 50 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Alegrete/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 Unidade Avançada de Atendimento em Alegrete

Tecnologia 59605

CID: I82 - Outra embolia e trombose venosas

Diagnóstico: Outra embolia e trombose venosas e Outros transtornos das veias.

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 5mg uso contínuo 2 cp 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: varfarina e heparina sódicas

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: 187,83

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: APIXABANA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

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 conseqüente 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 (6,7).

A eficácia da apixabana no tratamento e prevenção da recorrência de TEV foi avaliada pelo AMPLIFY, financiado pela Pfizer and Bristol-Myers Squibb. Trata-se de um ensaio clínico de não inferioridade, duplo-cego, que comparou o tratamento com apixabana (10 mg duas vezes ao dia por 7 dias, seguido de 5 mg duas vezes ao dia por 6 meses) com terapia convencional (enoxaparina subcutânea, seguida de varfarina) em 5395 pacientes com TEV agudo. O desfecho primário foi recorrência de TEV ou morte relacionada. Os principais desfechos de segurança foram sangramento maior sozinho e sangramento maior além de sangramento não maior clinicamente relevante. Ao final de seis meses de seguimento foi observada recorrência de TEV ou morte relacionada em 2,3% dos pacientes do grupo apixabana, em comparação a 2,7% no grupo terapia convencional (risco relativo/RR 0,84 IC95% 0,60 a 1,18; $P < 0,001$ e redução relativa de risco/RRR -0,4% IC95% -1,3 a 0,4). Considerando os limites superiores predefinidos para os intervalos de confiança do RR ($< 1,80$) e RRR ($< 3,5\%$), concluiu-se que a apixabana tem eficácia não inferior à terapia convencional. Quanto à segurança, sangramento maior ocorreu em 0,6% dos pacientes que receberam apixabana e em 1,8% daqueles que receberam terapia convencional (RR 0,31; IC95% 0,17 a 0,55; $P < 0,001$ para superioridade). O desfecho composto de sangramento maior e sangramento não maior clinicamente relevante ocorreu em 4,3% dos pacientes no grupo de apixabana, em comparação com 9,7% daqueles no grupo de terapia convencional (RR 0,44 IC95% 0,36 a 0,55; $P < 0,001$), mostrando menor ocorrência destes eventos naqueles que receberam apixabana comparado àqueles que receberam terapia convencional. As taxas de outros eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos (8).

O estudo AMPLIFY teve um seguimento, que acompanhou aqueles que completaram o tratamento oferecido pelo AMPLIFY e não apresentaram nenhuma recorrência de TEV. Esta extensão chamou-se AMPLIFY-EXT e comparou duas doses de apixabana (2,5 mg e 5 mg, duas vezes ao dia) com placebo considerando os mesmos desfechos já avaliados pelo AMPLIFY. Ao final de 12 meses, 8,8% daqueles que receberam placebo apresentaram recorrência ou morte relacionada a TEV, enquanto este desfecho foi observado em apenas 1,7% daqueles recebendo 2,5mg ou 5mg de apixabana ($P < 0,001$). Ademais, as taxas de sangramento maior foram de 0,5% no grupo placebo, 0,2% naqueles recebendo 2,5mg e 0,1% naqueles recebendo 5mg de apixabana, sugerindo redução no evento com o uso do tratamento. É importante notar que, apesar de demonstrar eficácia superior, esta se dá a partir da comparação com placebo (9).

Um conjunto de revisões sistemáticas foram publicadas, comparando o uso dos anticoagulantes de ação direta à varfarina, incluindo os estudos AMPLIFY para discussão da eficácia da apixabana. Cita-se 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: Redução na recorrência de eventos tromboembólicos, porém com eficácia comparável àquela da varfarina, disponível na rede pública.

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

Conclusão

Tecnologia: APIXABANA

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 apixabana, comparado ao tratamento com varfarina, são notáveis e devem ser considerados. Entretanto, as evidências disponíveis sobre eficácia e segurança desta tecnologia para a prevenção secundária de eventos tromboembólicos 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.

Ainda, é notória a diferença no custo do tratamento com a apixabana quando comparado ao tratamento com a varfarina.

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. 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]. 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. 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
6. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clinical Pharmacokinetics* 2009;48(1):1-22.
7. 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.
8. Agnelli GB, Masiukiewicz UP. Apixaban for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis and pulmonary embolism: a randomized, double-blind trial (AMPLIFY). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2013;11(Suppl):18.
9. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541. Epub 2012 Dec 8. PMID: 23216615.
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. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Apixaban for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism (TA341) [Internet]; novembro de 2009. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta341>.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo de médico cirurgião vascular (Evento 1, PROC2, Página 20) a parte autora possui diagnóstico de Trombose Venosa Profunda (TVP) desde 2009, apresentando recidiva em membro inferior esquerdo. Para tratamento da TVP e prevenção de embolia pulmonar, faz uso contínuo do fármaco apixabana, tecnologia pleiteada em processo e apreciada por esta nota técnica.

O termo tromboembolismo venoso (TEV) inclui duas condições frequentes, que são a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP) (1). 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 TEV é estimada em aproximadamente 1 a 2 para cada 1000 pessoas, nos Estados Unidos.

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 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 (4).

