

Nota Técnica 81419

Data de conclusão: 21/06/2022 18:01:25

Paciente

Idade: 76 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Roque Gonzales/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santo Ângelo

Tecnologia 81419

CID: I82 - Outra embolia e trombose venosas

Diagnóstico: Outra embolia e trombose venosas e Insuficiência venosa (crônica) (periférica)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): ecografia Doppler venoso de membros inferiores (05/11/2020) e 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: VO

Posologia: ivaroxabana 20mg via oral à noite

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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 e heparina sódica

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RIVAROXABANA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 107,49

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: RIVAROXABANA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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 TEP (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 TEP 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 foram destacadas nesta nota.

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: 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 janeiro de 2021]. 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 janeiro de 2021]. 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 janeiro de 2021]. 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 janeiro de 2021]. 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 janeiro de 2021]. 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. 10 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 janeiro de 2021]. 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 janeiro de 2021]. 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 janeiro de 2021]. 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 1janeiro de 2021]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/rivaroxaban-51>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 10, LAUDO3, Página 2), a parte autora apresenta diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP), justificando a necessidade de uso diário de rivaroxabana 20mg por período indeterminado, sem maiores detalhes quanto à condição clínica do paciente.

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 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 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).