Nota Técnica 88961

Data de conclusão: 08/08/2022 16:02:32

Paciente

Idade: 38 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Dois Lajeados/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 Bento Gonçalves

Tecnologia 88961

CID: I82 - Outra embolia e trombose venosas

Diagnóstico: Outra embolia e trombose venosas

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: VO

Posologia: rivaroxabana 15mg 1 comprimido ao dia, uso contínuo, por tempo indeterminado

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 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: 106,84

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: RIVAROXABANA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

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 conseqüente 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.

Embora a CONITEC não tenha publicado nenhum relatório que inclua análise da rivaroxabana para a condição em questão, em 2016 a comissão avaliou o uso desta tecnologia comparada à varfarina na prevenção do acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar (10). O relatório apresenta valor anual para o tratamento diário com varfarina, incluindo os custos dos exames de monitoramento, que devem ser realizados mensalmente, avaliado em R\$ 80,15. Mesmo não sendo uma avaliação feita na mesma condição clínica aqui estudada, o acompanhamento da anticoagulação em ambas as indicações é o mesmo e podemos transpor esses dados para a prevenção de eventos tromboembólicos. Ainda que ressalvadas as diferenças por inflação, observa-se marcante diferença ao valor estimado para o tratamento com varfarina e o custo anual apontado acima para o tratamento com a rivaroxabana.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda a rivaroxabana como opção de tratamento e prevenção da trombose venosa profunda e embolia pulmonar em adultos (11). A agência também considerou a rivaroxabana custo-efetiva quando comparada à varfarina apontando para um valor incremental que varia entre 17 e 23 mil libras por QALY.

O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) recomendou o reembolso da rivaroxabana para o tratamento e prevenção do tromboembolismo venoso, incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar, por um período de seis meses (12). Para que seja recomendado o reembolso para tratamentos com prazo superior a seis meses, a agência ressalta a necessidade de desconto no preço da tecnologia.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: prevenção de eventos tromboembólicos sem superioridade à alternativa disponível pelo SUS, varfarina. Contudo, maior comodidade por menor interação com alimentos e necessidade de coleta de sangue periódica.

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 periódico 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 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 TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020 Oct 13;4(19):4693–738.

2. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e152S – e184S.

3. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1992 May 7;326(19):1240–5.

4. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2499–510.

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 1, DOC_IDENTIF3, Página 17 e Evento 1, DOC_IDENTIF3, Página 20), a parte autora, com 35 anos de idade, possui diagnóstico de câncer de mama realizado em 2017. O diagnóstico deu-se com tumor em estágio avançado. Fez uso de quimioterapia neoadjuvante com adriamicina e ciclofosfamida, seguido de docetaxel e trastuzumabe. A seguir, foi submetida a mastectomia radical. A partir de exame anatomopatológico do material obtido em procedimento cirúrgico, percebeu-se comprometimento linfonodal extenso. Dois meses depois da cirurgia, houve recidiva tumoral com presença de metástases ósseas, acometendo arcos costais, coluna cervical, torácica e lombar e ossos íliacos e sacrais. Foi realizada nova quimioterapia com combinação de trastuzumabe, quimioterapia padrão e hormonioterapia. Em 2019, diante de nova progressão da doença, mudou-se esquema quimioterápico para capecitabina associada ao trastuzumabe. Depois de dez meses de doença estável, em 2020, houve nova progressão das lesões. Fez-se tentativa de radioterapia local em metástases ósseas. Atualmente, encontra-se em tratamento com docetaxel e realizou aplicações do fármaco trastuzumabe entansina, obtido por meio judicial. Ainda, em laudo, indica-se diagnóstico de trombose venosa profunda. Nesse contexto, pleiteia-se o fármaco rivaroxabana.

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).