

Nota Técnica 93827

Data de conclusão: 05/09/2022 17:28:23

Paciente

Idade: 82 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Nova Petrópolis/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3a. Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 93827

CID: I69 - Seqüelas de doenças cerebrovasculares

Diagnóstico: I69

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e laudos de exames

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. Tomar 1cp 1x ao dia.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Não

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: APIXABANA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

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 consequente diminuição da geração de trombina e do desenvolvimento do coágulo de fibrina (8). 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.

Para o caso em tela, indicou-se uso crônico de anticoagulação oral com a finalidade de prevenção de novos episódios de AVC na ausência de cardiopatias documentadas (como flutter ou fibrilação atrial). Inúmeras diretrizes internacionais recomendam anticoagulação oral, para a prevenção secundária de longo prazo, exclusivamente a pacientes com AVC isquêmico ou acidente isquêmico transitório associado a doenças cardíacas, como a fibrilação atrial (9–12).

A apixabana foi primeiramente estudada para o desfecho prevenção de 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 (13). 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]). Em uma metanálise de estudos observacionais de vida real, publicada em 2017, a apixabana mostrou-se superior à varfarina para o desfecho sangramento (HR 0,55 [IC95% 0,48 - 0,63]), mas não foi encontrada diferença entre a apixabana e a varfarina para o desfecho embolismo sistêmico ou AVC (HR 1,08 [IC95% 0,95 - 1,22]), ou AVC isquêmico isoladamente (HR 1,05 [IC95% 0,75 - 1,19]) (8). Similarmente, em uma segunda metanálise, publicada em 2018 e que incluiu 16 estudos, a apixabana mostrou-se estatisticamente superior à varfarina na redução de eventos tromboembólicos, expresso pela razão de chances de 0,77 [IC95% 0,64 - 0,93] (14). Entretanto, quando considerado o desfecho AVC, não foi encontrada diferença entre os tratamentos. Apixabana associou-se, também, ao reduzido risco de sangramento.

A apixabana é comercializada, no Brasil, pela farmacêutica Wyeth, sob o nome comercial Eliquis®, disponível na forma farmacêutica de comprimidos revestidos nas concentrações de 2,5 e 5mg e com apresentação de caixas com 10, 20 e 60 comprimidos. Após consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, em agosto de 2022, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade específicos à situação da parte autora. Em 2016 a CONITEC avaliou o uso da dabigatrana, rivaroxabana e apixabana versus a varfarina na prevenção do acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar. O relatório apresenta valor para o tratamento diário com varfarina avaliado em R\$ 80,15/ano, incluindo os custos dos exames laboratoriais que devem ser realizados mensalmente. Ainda que ressalvadas as diferenças por inflação, observa-se marcante diferença no valor estimado para o tratamento anual com apixabana. O relatório ainda destaca

a não superioridade da apixabana em relação à varfarina, em termos de eficácia, e a não existência de um antídoto para a tecnologia (4).

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda a apixabana como opção para a prevenção do AVC e embolismo sistêmico em indivíduos com fibrilação atrial não valvar que apresentem um ou mais fatores de risco, que são: AVC transitório ou isquêmico prévio, idade igual ou superior a 75 anos, hipertensão arterial, diabetes mellitus ou falência cardíaca sintomática (15). Quanto à relação custo-efetividade, a agência concluiu que a tecnologia apresenta uma razão incremental inferior a 20 mil libras, quando comparada à varfarina, fazendo desta uma alternativa custo-efetiva desde que resguardada aos casos destacados acima.

O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) recomendou o reembolso da apixabana para prevenção do AVC e embolismo sistêmico em indivíduos com fibrilação atrial não valvar, mediante a incapacidade de controle dos valores de RNI e escore CHA2DS2 VASC igual ou maior a 2 (16). A agência também sustenta que, se considerada sua aplicação nos casos acima, trata-se de tecnologia custo-efetiva na comparação à varfarina.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indefinido no caso em tela (sem documentação de arritmia). Diminuição do risco de desenvolvimento de complicações embólicas e AVC, em pacientes portadores de flutter ou fibrilação atrial de maneira similar a varfarina (medicamento disponível no SUS).

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

Conclusão

Tecnologia: APIXABANA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Para o caso em tela, o parecer desfavorável deve-se, primeiramente, à indicação controversa de anticoagulação oral. Em decorrência do risco aumentado de sangramento, diretrizes internacionais recomendam a anticoagulação oral exclusivamente a pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular. Não há informações em laudos anexados referentes a esta condição.

Contudo, ainda que a parte apresentasse indicação para anticoagulação, o parecer seguiria desfavorável, visto que as evidências disponíveis sobre eficácia e segurança da apixabana não mostram superioridade da tecnologia frente a varfarina, alternativa disponível no sistema público. Assim, considerando que os dois fármacos têm eficácia comparável, a questão do custo torna-se relevante para a tomada de decisão. Nesse sentido, observamos que o tratamento pleiteado custa quase 30 vezes a mais do que o tratamento 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. Caplan LR. Etiology, classification, and epidemiology of stroke [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/etiology-classification-and-epidemiology-of-stroke?search=stroke&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3

2. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):459–80.
3. Caplan LR. Clinical diagnosis of stroke subtypes [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-diagnosis-of-stroke-subtypes?search=stroke&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
4. Ministério da Saúde. Trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo [Internet]. 2012. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Tromb--lise-no-Acidente-Vascular-Cerebral-Isqu--mico-Agudo.pdf>
5. Furie KL, Rost NS. Overview of secondary prevention of ischemic stroke [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-secondary-prevention-of-ischemic-stroke?search=stroke&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
6. Davis SM, Donnan GA. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1914–22.
7. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Apixabana, rivoraxabana e dabigatana em pacientes com fibrilação atrial não valvar [Internet]. Brasília – DF; 2016. Report No.: 195. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatrio_Anticoagulantes_final.pdf
8. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GY. 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):2494–503.
9. Riegel B, Moser DK, Buck HG, Dickson VV, Dunbar SB, Lee CS, et al. Self-care for the prevention and management of cardiovascular disease and stroke: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9):e006997.
10. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–236.
11. Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management [Internet]. 2021. Disponível em: <https://informme.org.au/Guidelines/Clinical-Guidelines-for-Stroke-Management>
12. Malak Abbas, David T. Malicke, Joseph T. Schramski. Stroke Anticoagulation [Internet]. StatPearls. 2020 [citado 31 de janeiro de 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549826/>
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–92.
14. Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, Farcomeni A, Lip GY. Real-world use of apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2018;49(1):98–106.
15. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *bmj*. 2016;353.
16. Staerk L, Fosbøl EL, Lip GY, Lamberts M, Bonde AN, Torp-Pedersen C, et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2017;38(12):907–15.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente acometida por acidente vascular cerebral (AVC). Conforme laudo médico, pleiteia esta medicação para prevenção de novos eventos tromboembólicos. Não constam informações a respeito da etiologia do AVC ou presença ou ausência de arritmias cardíacas.

Em linhas gerais, o AVC pode ser classificado em duas categorias diametralmente opostas: hemorrágico e isquêmico (1). Enquanto que o AVC hemorrágico caracteriza-se pela presença de sangramento encefálico decorrente, por exemplo, de uma hemorragia intracraniana, o AVC isquêmico origina-se do suprimento sanguíneo insuficiente ao encéfalo, frequentemente causado por trombos ou êmbolos. Trombos são coágulos de sangue formados no interior das artérias, por processos diversos, como aterosclerose. A presença de trombos viabiliza o surgimento de êmbolos, ou seja, de debris que, no caso do AVCi, obstruem vasos sanguíneos encefálicos. O AVCi é responsável por cerca de 70% dos casos de AVC

O AVC é a principal causa de incapacidade e a segunda maior causa de mortalidade no mundo (2). Raramente acomete indivíduos com menos de 40 anos de idade (3); contudo, a presença de múltiplos fatores de risco, como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, tabagismo e história familiar pode ocasionar formação de placas de aterosclerose em idade precoce. Clinicamente, em ambos os casos, tem-se aparecimento abrupto de déficits neurológicos característicos da região cerebral acometida (4). Tendo em vista que os vasos sanguíneos mais frequentemente acometidos são pertencentes à circulação carotídea ou anterior, as manifestações clínicas mais comuns são perda de sensibilidade e de força em um lado do corpo (contralateral à lesão cerebral) e alteração de visão, podendo ocorrer distúrbios da fala.

Após episódio de AVCi, busca-se prevenir a ocorrência de novas isquemias por meio de estratégias de prevenção secundária (5,6). Controla-se, então, fatores de risco através do tratamento adequado de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia. Ademais, recomenda-se cessação de tabagismo e realização de atividades físicas frequentes. Especificamente para a prevenção de recorrência de AVCi, diretriz internacional sugere uso de antiagregantes plaquetários (como aspirina e clopidogrel) (5). Indica-se o uso de anticoagulantes orais (como varfarina e apixabana) exclusivamente a pacientes portadores de fibrilação atrial não valvular, situação na qual o benefício supera o risco aumentado de sangramentos.