

# Nota Técnica 94919

Data de conclusão: 12/09/2022 16:40:24

## Paciente

---

**Idade:** 76 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** São Leopoldo/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 UAA em São Leopoldo

## Tecnologia 94919

---

**CID:** I82.9 - Embolia e trombose venosas de veia não especificada

**Diagnóstico:** Embolia e trombose venosas de veia não especificada

**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 1 comprimido a cada 12h, uso contínuo

**Uso contínuo?** Sim

**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:** APIXABANA

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** varfarina e heparina sódicas

**Existe Genérico?** Sim

**Existe Similar?** Sim

**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 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).

A apixabana é comercializada por diversos laboratórios farmacêuticos; após consulta à tabela CMED em março de 2022 e considerando a posologia prescrita, foi construída a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.

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, incluindo os custos dos exames de RNI, que devem ser realizados mensalmente, avaliado em R\$80,15 (5). 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 no valor estimado para o tratamento anual com apixabana.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda a apixabana como opção de tratamento e prevenção da trombose venosa profunda e embolia pulmonar em adultos, embora destaque incerteza quanto à relevância clínica da redução dos sangramentos apresentada pelo fármaco, não considerando esta superior aos demais tratamentos já avaliados para a condição (11).

**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 apontam para equivalência à opção disponível no SUS. Considerando esses fatores e também o maior custo da terapêutica, a agência nacional responsável pela incorporação de tecnologias no SUS, Conitec, avaliou a demanda para incorporação da referida tecnologia no cenário em questão, e emitiu parecer desfavorável à sua incorporação. 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](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:** Segundo breve laudo médico, a paciente tem diagnóstico de “TEP” (presume-se que tromboembolismo pulmonar), e está descrito o CID I82.9 (Embolia e trombose venosas de veia não especificada). Não há descrição de história clínica, quadro clínico atual ou medicamentos previamente utilizados. Pleiteia uso de apixabana de forma contínua.

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).