



NOTA TÉCNICA AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE (ATS) Nº 355

Solicitante: Dra. Regma Aguiar Dias Janebro
03ª Vara da Comarca de Maracanaú

Número do processo: 0013384-
64.2019.8.06.0117

Data: 23/12/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2
3. Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos	4
4. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação/material	7
5. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	8
6. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	8
7. Conclusões	8
8. Respostas aos questionamentos	9
9. Referências	10



NOTA TÉCNICA

1) Tema:

Uso do apixabana (Eliquis) para anticoagulação em paciente com fibrilação atrial (codificada pelo médico assistente como CID I48) e AVCi (codificada pelo médico assistente como CID I63.4).

2) Considerações teóricas

Trata-se de atualização de nota técnica (NT) rápida (versão reduzida e mais curta de parecer técnico científico).

A fibrilação atrial (FA) é facilmente identificada por meio de exame clínico e eletrocardiografia, sendo a arritmia sustentada de maior morbidade e a mais comumente encontrada na prática clínica. A FA caracteriza-se pela propagação de múltiplas frentes de ondas em diferentes direções, causando atividade atrial desorganizada, sem contração atrial efetiva. A atividade atrial pode ser detectada eletrocardiograficamente como ondulações irregulares da linha de base, de amplitude e morfologia variáveis, sendo chamadas ondas f de fibrilação atrial, com frequência variando de 350 a 600 batimentos por minuto. O ritmo cardíaco apresenta-se irregular e sem onda P identificável.

Os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes estão relacionados à resposta ventricular elevada e/ou irregular e à perda da atividade mecânica atrial. Pode estar associada à história pregressa de doença isquêmica, insuficiência cardíaca, lesão valvar por aumento do átrio esquerdo e hipertensão arterial sistêmica. A FA está presente em 0,4% da população geral e em 3% a 5% daqueles com mais de 65 anos. É uma arritmia que leva à alteração da qualidade de vida e é responsável por grande morbi-mortalidade. Segundo



as Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial da Sociedade Brasileira de Cardiologia, estima-se que no Brasil existem cerca de 1,5 milhões de pacientes com FA. A média de idade dos pacientes é de 75 anos sendo que 70% está na faixa etária dos 65 aos 85 anos. A prevalência de FA ajustada para a idade é maior em homens do que em mulheres, porém, acima dos 75 anos, 60% dos pacientes com FA são mulheres. A incidência anual de FA também aumenta consideravelmente conforme o aumento da idade. Avalia-se que, em pacientes com menos de 40 anos, esse aumento seja inferior a 0,1%, enquanto que acima dos 80 anos, a incidência anual seja de 1,5% e 2% para homens e mulheres, respectivamente.

Os pontos fundamentais na avaliação e tratamento da FA são: 1) Etiologia; 2) Controle da frequência ventricular; 3) Prevenção das recorrências e; 4) Prevenção de fenômenos tromboembólicos. O desenvolvimento de trombo atrial e embolização subsequente pode ocorrer com qualquer forma de FA a saber:

1. Paroxística (termina espontaneamente ou com intervenção no prazo de sete dias do início. Os episódios podem se repetir com frequência variável);
2. Persistente (não consegue terminar no prazo de sete dias. Episódios que muitas vezes exigem cardioversão farmacológica ou elétrica para restaurar o ritmo sinusal);
3. Persistente de longa data (que perdurou mais de 12 meses);
4. Permanente (indivíduos com fibrilação atrial persistente, em que foi feita uma decisão conjunta do paciente e médico para não mais perseguir uma estratégia de controle do ritmo) e
5. Não valvar (na ausência de estenose mitral reumática, próteses mecânicas ou biológicas, ou plástica mitral).



O termo “fibrilação atrial isolada” é menos utilizado atualmente, e se refere a pacientes sem evidências clínicas ou laboratoriais de cardiopatia estruturada.

Independente da forma, a FA é um preditor de acidente vascular. A fibrilação atrial é a anormalidade cardíaca mais associada a fenômenos tromboembólicos, acometendo particularmente o território cerebrovascular, principal responsável pela morbidade e mortalidade dessa arritmia. Acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico é a mais frequente manifestação clínica de embolização associada com FA. No estudo de Framingham, pacientes com fibrilação atrial não-valvar apresentaram risco 5,6 vezes maior de desenvolver fenômenos tromboembólicos; esse risco aumentou em até 3 vezes quando a fibrilação atrial ocorreu em portadores de valvopatia mitral. As evidências atuais mostram que o tratamento anticoagulante é capaz de reduzir em torno de 65% a 80% a incidência de acidentes vasculares cerebrais.

Para a prevenção de eventos embólicos, recomenda-se a anticoagulação oral crônica para a maioria dos pacientes com FA. Devido ao risco aumentado de hemorragia associado a esta terapêutica, suas vantagens e desvantagens devem ser levadas em conta quando da sua utilização.

3) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos

A apixabana é um inibidor potente, reversível, oral, direto, altamente seletivo e ativo no sítio de inibição do fator X ativado (FXa), prolongando testes de coagulação como tempo de protrombina (TP), razão normalizada internacional (RNI) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). Não necessita da antitrombina III para a atividade antitrombótica.



Tem como reações adversas na prevenção de AVC e embolia sistêmica em pacientes portadores de fibrilação atrial não-valvar:

1. Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival); outras hemorragias vasculares e hematomas; epistaxe; hemorragia gastrointestinal (incluindo hematêmese e melena), hemorragia retal, sangramento gengival; hematúria.
2. Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): Hipersensibilidade (incluindo medicamentosa, como rash cutâneo e reação anafilática, edema alérgico); hemorragia cerebral, outras hemorragias intracranianas ou intraespinhais (incluindo hematoma subdural, hemorragia subaracnoide e hematoma espinhal); hemorragia intra-abdominal; hemoptise; hemorragia hemorroidária, hematoquezia, hemorragia bucal; hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital; sangramento no local de aplicação; sangue oculto positivo; hemorragia traumática, hemorragia pós-procedimento, hemorragia no local de incisão.
3. Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): Hemorragia do trato respiratório (incluindo hemorragia alveolar pulmonar, hemorragia laríngea e hemorragia faríngea); hemorragia retroperitoneal.

Um estudo avaliou a apixabana em relação à varfarina, o ARISTOTLE. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com o objetivo de avaliar a não inferioridade da apixabana para os desfechos: AVC isquêmico ou hemorrágico e embolismo sistêmico. A randomização foi realizada considerando o uso prévio ou não de varfarina e independente em cada centro, limitando nossa confiança no processo, embora os grupos tenham sido semelhantes para os fatores de risco conhecidos. Os desfechos de eficácia e segurança foram avaliados por um comitê “cego” para o braço de tratamento. Mais uma vez, o desenho



do estudo não é o ideal para avaliação de eventos adversos e a eficácia não deveria avaliar de maneira conjunta eventos isquêmicos e hemorrágicos.

O tempo médio de acompanhamento foi de 1,8 anos. Selecionados 18.201 pacientes com fibrilação atrial associada a pelo menos mais um fator de risco. Não houve diferença significativa em relação ao AVC isquêmico (HR 0,92; IC95% 0,74-1,13; P 0,42). Houve diferença a favor da apixabana em relação a desfechos de segurança: sangramento importante (HR 0,69; IC95% 0,6-0,8; P < 0,001) e AVC hemorrágico (HR 0,51; IC95% 0,35-0,75; P < 0,001).

Duas revisões sistemáticas de 2019 identificaram resultados semelhantes, em que a apixabana foi associada a um melhor perfil de segurança quando comparado à varfarina com menos eventos hemorrágicos importantes. A análise também favoreceu o apixaban em termos de redução de AVC / embolia sistêmica, no entanto, esse resultado não foi estatisticamente significativo.

Pelo fato de não ser demonstrada a superioridade entre as opções avaliadas, não foi adotado um modelo em busca da custo-efetividade.

4) Sobre a liberação pela ANVISA e custo da medicação/material (parecer farmacêutico)

Registro: 1018004000021

Produto: ELIQUIS

Classe Terapêutica: ANTITROMBOTICO

Eliquis® (apixabana) comprimidos revestidos é indicado para:

Prevenção de tromboembolismo venoso (formação de coágulos anormais dentro dos vasos sanguíneos): artroplastia (cirurgia para colocação de prótese) eletiva de quadril ou de joelho



Prevenção da formação de coágulos sanguíneos anormais dentro dos vasos sanguíneos das pernas (trombose venosa) e que podem se mover e atingir os pulmões (embolia pulmonar) ou outros órgãos em pacientes adultos que foram submetidos à artroplastia de quadril ou de joelho.

Prevenção de derrame cerebral e embolia sistêmica (formação de coágulos sanguíneos anormais nos vasos do corpo): pacientes portadores de arritmia cardíaca (fibrilação atrial não valvar)

Redução do risco de derrame cerebral (AVC), formação de coágulos em outros vasos sanguíneos do corpo (embolia sistêmica) e morte em pacientes adultos com arritmia do coração (fibrilação atrial não valvar).

Tratamento de tromboembolismo venoso (formação de coágulos sanguíneos anormais nos vasos sanguíneos)

Tratamento da trombose venosa profunda (TVP – formação de um coágulo sanguíneo em um vaso profundo) e embolia pulmonar (EP – entupimento de um vaso do pulmão por um coágulo).

Prevenção da TVP e EP recorrentes.

MEDICAMENTO	CUSTO DO MEDICAMENTO	QUANTIDADE DO MEDICAMENTO	VALOR DO TRATAMENTO ANUAL
ELIQUIS (PFIZER) 5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60	143,02	60 cps	1.716,24



5) Sobre o fornecimento da medicação/material pelo SUS (parecer farmacêutico):

O medicamento **Eliquis® (apixabana)** não está disponível no SUS, e nem faz parte da RENAME.

Não existe o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para fibrilação atrial.

6) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público e a incorporação pela CONITEC:

A Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde - SCTIE/MS, publicou em 10/02/2016, no Diário Oficial da União (DOU), na seção 01, página 48, a portaria que trata da não incorporação dos medicamentos apixabana, rivaroxabana e dabigatrana para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial crônica não valvar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia está disponível no endereço eletrônico:

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatrio_Anticoagulantes_final.pdf

7) Conclusões

De acordo com revisões sistemáticas (maior nível de evidência médica sem uso de inteligência artificial) de 2019, a medicação solicitada (apixabana) não é superior ao padrão fornecido pelo SUS (varfarin) para a prevenção de acidente vascular cerebral, ainda que diminua o risco de sangramentos. Os membros da CONITEC deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação da apixabana, rivaroxabana e dabigatrana para prevenção de Acidente Vascular Cerebral em pacientes com Fibrilação Atrial crônica não valvar.



8) Respostas aos Questionamentos

a) *Há evidências científicas de eficácia e custo-efetividade do fármaco apontado para o caso em exame?*

Resposta: Não.

b) *Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza efeitos similares do fármaco prescrito?*

Resposta: Sim.

c) *Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?*

Resposta: Ver acima.

d) *O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?*

O medicamento **Eliquis® (apixabana)** não está disponível no SUS, e nem faz parte da RENAME.

e) *Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?*

Resposta: Sim.

f) *Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui eficácia similar daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?*

Resposta: Sim.

g) *Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde em detrimento a outros disponibilizados, se for o caso?*

Resposta: Sim.



9) Referências

- a. Ministério da Saúde. Anvisa. Bulário Eletrônico. Bula Eliquis. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizar-Bula. Acesso em 03 de Dezembro de 2019
- b. Ministério da Saúde. Anvisa. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Listas de Preços de Medicamentos. Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/bQd5>. Acesso em 03 de Dezembro de 2019.
- c. Apixabana, rivaroxabana e dabigratana em pacientes com fibrilação atrial não valvar - Relatório de Recomendação da CONITEC de número 195 de fevereiro de 2016.
- d. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde – Portaria de número 11, de 4 de fevereiro de 2016.
- e. ARYAL, Madan Raj et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of apixaban compared to rivaroxaban in acute VTE in the real world. **Blood advances**, v. 3, n. 15, p. 2381-2387, 2019.
- f. CHRISTERSSON, Christina et al. Effect of apixaban compared with warfarin on coagulation markers in atrial fibrillation. **Heart**, v. 105, n. 3, p. 235-242, 2019.
- g. GRANGER, Christopher B. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 11, p. 981-992, 2011.
- h. SIDDIQUI, Muhammad U.; SCALZITTI, David; NAEEM, Zunaira. Apixaban in Comparison to Warfarin for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. **Cardiology research and practice**, v. 2019, 2019.