



NOTA TÉCNICA NÚMERO 367

Solicitante: Juiz Dr. Christiano Silva Sibaldo de Assunção da 02ª Vara da Comarca de Itaitinga.

Número do processo:

0070049-57.2019.8.06.0099

Data: 03/02/2020

Medicamento	x
Material	x
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2
3. Eficácia do medicamento-----	3-5
4. Evidências científicas-----	5-7
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	7
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	8
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	8
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	8
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	9-10
10. Custo da medicação-----	10-11
11. Conclusões-----	11
12. Questionamentos do Magistrado	12-14
13. Referências-----	15-17

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se da paciente M. A. M. Maciel, 87 anos, brasileira, casada, residente e domiciliada em Itaitinga-CE, com diagnóstico, segundo laudo médico, de FRATURA DE FÊMUR (CID 10: S72.0), ENFISEMA PULMONAR (CID 10: J43.9), DIVERTICULITE (CID 10: K57.1) E TROMBOSE VENOSA PROFUNDA (CID 10: I82.9). Há solicitação médica de uso contínuo de XARELTO® (Rivaroxabana) 20mg ao dia e LOSARTANA 50mg ao dia. Além dos medicamentos há solicitação de CADEIRA DE RODAS, CADEIRA PARA BANHO e do uso de fraldas descartáveis geriátricas, tamanho M, na quantidade de 150 (cento e cinquenta) unidades ao mês.

2) Considerações teóricas

Segundo o relatório médico a paciente sofreu fratura do fêmur direito submetida a tratamento cirúrgico em 29/10/2019 evoluindo com trombose venosa profunda (TVP). Encontra-se “restrita ao leito, impossibilitada em deambular”.

A paciente já se submeteu ao uso de varfarina (Marevan®), porém segundo consta no relatório há “dificuldade em se conseguir a dose terapêutica devido à interação medicamentosa e efeitos colaterais”.



3) Eficácia do medicamento

A trombose venosa profunda (TVP) é uma condição na qual um coágulo sanguíneo se forma na veia profunda da perna ou pelve. Afeta aproximadamente 1 em cada 1000 pessoas. Se não for tratado, o coágulo pode viajar no sangue e bloquear as artérias nos pulmões. Essa condição com risco de vida é chamada embolia pulmonar (EP) e ocorre em aproximadamente 3 a 4 por 10.000 pessoas. As chances de adquirir uma TVP podem aumentar se as pessoas tiverem certos fatores de risco como coágulos anteriores(TVP prévia), períodos prolongados de imobilidade (como viajar de avião ou repouso), neoplasias, exposição a estrógenos (gravidez, contraceptivos orais ou terapia de reposição hormonal), trauma e distúrbios sanguíneos, como trombofilia (coagulação sanguínea anormal). A TVP é diagnosticada através da determinação dos fatores de risco e da realização de um ultra-som nas veias das pernas. Se uma TVP for confirmada como no caso em questão, os pacientes são tratados com um anticoagulante. Este medicamento evita a formação de coágulos adicionais. Até recentemente, os medicamentos de escolha eram heparina, fondaparinux e antagonistas da vitamina K(varfarina). A terapia padrão com varfarina para a trombose venosa profunda (TVP) tem uma série de limitações já estabelecidas como a necessidade de teste rotineiro da coagulação (INR) e as interações com alimentos ricos em vitamina K. Foram desenvolvidas duas outras classes de novos anticoagulantes orais: os inibidores diretos da trombina (DTI) e inibidores do fator Xa. Existem razões particulares pelas quais DTIs orais e inibidores do fator Xa podem agora ser medicamentos mais “confortáveis” para uso. Eles podem ser administrados por via oral, têm um efeito previsível, não necessitam de monitoramento ou



re-dose frequente e têm poucas interações medicamentosas e alimentares conhecidas.

Os antagonistas da vitamina K(varfarina) embora eficazes apresentam algumas desvantagens como risco de sangramento, necessidade de seguimento ambulatorial para monitoração/dosagem frequente do INR (relação normatizada internacional) além de efeitos adversos como sangramento, angina, choque hemorrágico, síncope, vasculite, alopecia, dermatite, prurido, rash e urticária, leucopenia, agranulocitose, doença vascular cerebral, cefaléia, febre, diarréia, hematúria e priapismo.

O uso dos novos anticoagulantes orais (NOACs) como a rivaroxabana, apixabana e edoxabana trouxe maior facilidade no manejo clínico diário assim como menor morbidade para o paciente. Em comparação com outros anticoagulantes como a heparina a via de administração oral facilita o uso.

O Princípio ativo da Rivaroxabana (Nome comercial: Xarelto®) é fabricado pela Bayer S.A. e tem aprovação pela ANVISA com indicações para: prevenção de acidente vascular cerebral (AVC) e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não valvar que apresente um ou mais fatores de risco, como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, 75 anos de idade ou mais, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório anteriores. Tratamento de embolia pulmonar (EP) e prevenção de embolia pulmonar (EP) e trombose venosa profunda (TVP) recorrentes, em adultos.

Segundo Fernando Machado e Lucas dos Santos em publicação da SBCM há uma recomendação em dar-se preferência aos NOACs em caso de Trombose Venosa Profunda/Tromboembolismo pulmonar. (TVP/TEP) que são espectros da mesma doença.



O tempo de anticoagulação recomendado em caso de 1º(primeiro) evento de TEP, perioperatório (no caso da paciente em questão) ou fator de risco transitório não cirúrgico seria de **03 meses**.

Em casos sem causa definida o tempo de anticoagulação seria maior do que 3 meses, recomendando-se reavaliar o risco de sangramento e os fatores de risco para TVP/TEP. Se a TVP/TEP é recorrente ou há neoplasia a anticoagulação seria por tempo indeterminado.

Deve-se atentar ao uso dos NOACs em pacientes com alteração da função renal. Não há no relatório médico os valores da função renal (ClCr=clearance de creatinina) da paciente. A dose precisa ser reduzida em pacientes com ClCr entre 15 a 50ml/h e, em pacientes com ClCr<15ml/min a rivaroxabana é contraindicada.

Losartana Potássica é apresentada na forma de comprimidos revestidos de 50 mg com 30 comprimidos e está indicada para o tratamento da Hipertensão Arterial, Insuficiência Cardíaca, Redução do Risco de Morbidade e Mortalidade Cardiovascular em Pacientes Hipertensos com Hipertrofia Ventricular Esquerda e Proteção Renal em Pacientes com Diabetes Tipo 2 e Proteinúria. **Registre-se que nenhuma das patologias acima está elencada entre os CIDs prévios no relatório médico apresentado da paciente.**

4) Evidências científicas

Lindsay Robertson, Patrick Kesteven e James E McCaslin em revisão da Cochrane (2015), Inibidores diretos da trombina orais ou inibidores orais do fator Xa para o tratamento de trombose venosa profunda, mediram a efetividade e a segurança desses novos medicamentos com o tratamento convencional. Nesta revisão da Cochrane, foram encontrados 11 estudos com 27.945 participantes. Os estudos compararam DTIs ou inibidores do



fator Xa com o tratamento convencional. Foi analisado se eles impediam coágulos sanguíneos e TVP/EP. Os principais resultados de segurança incluíram morte e efeitos colaterais, como sangramento. Esta revisão mostrou que os DTIs orais e os inibidores orais do fator Xa tiveram efeitos similares na prevenção de coágulos sanguíneos e EP em relação ao tratamento padrão com anticoagulação. No entanto, um menor número de pacientes experimentaram sangramento dentre os que receberam uma das drogas. Nenhum dos estudos incluídos mediu a síndrome pós-trombótica (uma complicação da TVP) ou a qualidade de vida relacionada à saúde.

Gustavo Muçouçah Sampaio Brandão *et al* em revisão de revisões sistemáticas (2018) elenca os principais resultados de eficácia e segurança dos anticoagulantes orais diretos (DOACs), inibidores da trombina e do fator X ativado (Xa), em pacientes com TVP. A pesquisa foi realizada nas bases PubMed e Cochrane Database of Systematic Reviews. Foram recuperados 23 estudos, e uma revisão sistemática foi considerada elegível. Essa revisão atingiu escore máximo no AMSTAR e incluiu 7.596 pacientes para análise dos inibidores da trombina e 16.356 pacientes para a análise dos inibidores do fator Xa. Os resultados da metanálise indicam que os DOACs apresentam eficácia similar à terapia padrão no tratamento da TVP. A incidência de sangramento maior é um pouco menor nos pacientes tratados com os inibidores do fator Xa e similar à terapia padrão no tratamento com inibidores diretos da trombina.

Kang N e Sobieraj DM em metanálise de comparação indireta dos NOACs para o tratamento de TEV agudo com 27.069 pacientes, versus anticoagulação padrão (anticoagulantes parenterais associados a antagonistas da vit K-AVK), para resultados de mortalidade, hemorragias



graves e recorrência de TEV, não demonstrou diferenças significativas em segurança e eficácia entre os tratamentos.

O estudo EINSTEIN do rivaroxaban para TVP aguda incluiu 3449 pacientes: 1731 que receberam rivaroxaban e 1718 receberam enoxaparina mais um antagonista da vitamina K (varfarina). O rivaroxaban apresentou efeitos não inferiores de eficácia em relação ao desfecho primário (36 eventos [2,1%] vs. 51 eventos com antagonista da enoxaparina-vitamina K [3,0%]; taxa de risco, 0,68; 95% intervalo de confiança [IC], 0,44 a 1,04; $P < 0,001$). O principal resultado de segurança ocorreu em 8,1% dos pacientes em cada grupo. No estudo de tratamento continuado, que incluiu 602 pacientes no grupo rivaroxaban e 594 no grupo placebo, o rivaroxaban teve eficácia superior (8 eventos [1,3%], vs. 42 com placebo [7,1%]; taxa de risco, 0,18; IC 95%, 0,09 a 0,39; $P < 0,001$). Quatro pacientes no grupo rivaroxaban tiveram sangramento maior não-fatais (0,7%), contra nenhum no grupo placebo ($P = 0,11$). Segundo o estudo a rivaroxabana oferece uma abordagem simples e de medicamento único a curto e longo prazo no tratamento da trombose venosa que pode melhorar o perfil de risco-benefício da anticoagulação. (Financiado por Bayer Schering Pharma e Ortho-McNeil; ClinicalTrials.gov NCT00440193 e NCT00439725.)

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O tratamento convencional para trombose venosa é realizado através de anticoagulante, sendo disponíveis no SUS a varfarina, heparina sódica e o ácido acetilsalicílico por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica – CBAF.



6) Sobre a liberação pela ANVISA

O medicamento Rivaroxabana (Xarelto®) tem registro número 170560048 e indicação aprovada na ANVISA: prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não valvar que apresente um ou mais fatores de risco, como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, 75 anos de idade ou mais, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório anteriores. Tratamento de embolia pulmonar (EP) e prevenção de embolia pulmonar (EP) e trombose venosa profunda (TVP) recorrentes, em adultos.

A losartana potássica tem Registro ANVISA nº 1256802020023.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Destaca-se que não há manifestação expressa da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS a respeito do medicamento rivaroxabana (Xarelto®) desta Nota Técnica para a patologia (TVP) que acomete a autora até o momento.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento Rivaroxabana **não é fornecido pelo SUS**, não sendo, portanto disponível no serviço público nem consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).

O medicamento varfarina **é fornecido pelo SUS**, sendo, portanto disponível no serviço público em comprimidos de 1mg e 5mg(varfarina sódica) e consta no Componente Básico da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020.



O medicamento Losartana **é fornecido pelo SUS**, sendo, portanto disponível no serviço público em comprimidos de 50mg(losartana potássica) e consta no Componente Básico da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020.

9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Não existe um protocolo específico (PCDT) sobre uso de anticoagulante oral e trombose venosa profunda do Ministério da Saúde.

Existe um relatório de recomendação (no. 195) de 2016 da CONITEC sobre o uso de apixabana, rivaraxabana e dabigatrana em pacientes com fibrilação atrial não valvar onde os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 04/11/2015 deliberaram, por unanimidade, por recomendar a **não** incorporação da apixabana, rivaroxabana e dabigatrana para prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial crônica não valvar.

Segundo NOTA TÉCNICA Nº 2719/2018-CGJUD/SE/GAB/SE/MS do Ministério da Saúde “a rivaroxabana pode causar sangramento, que pode ser potencialmente fatal. O sangramento excessivo pode levar a uma anemia e a uma queda brusca da pressão arterial (choque). Em alguns casos esse sangramento pode não ser perceptível. Cumpre informar que, uma revisão sistemática concluiu que a rivaroxabana e outros antagonistas do Fator Xa não demonstraram eficácia superior à varfarina (disponível no SUS), nos desfechos de tromboembolismo venoso e morte por tromboembolismo venoso. Vale salientar que o uso de novos anticoagulantes orais (dabigatrana, a rivaroxabana, e apixabana) é clinicamente preocupante em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Este medicamento não pertence à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME e não faz parte de nenhum



programa de medicamentos de Assistência Farmacêutica no SUS estruturado pelo Ministério da Saúde.”.

10) Custo da medicação

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
XARELTO (BAYER) 20 MG COM REV CT BL AL PVC/PVDC X 28	R\$ 167,39	R\$ 133,64	R\$ 162,99	R\$ 160,00	R\$ 1.920,00
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
VARFARINA SÓDICA TEUTO BRASILEIRO) 5 MG COM CT BL AL PLAS PVDC 250/120 OPC BRANCO X 30	R\$ 11,16	R\$ 8,91	R\$ 10,87	R\$ 10,00	R\$ 120,00
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					



Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
LOSARTANA POTÁSSICA (SANOFI MEDLEY .) 50 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30	R\$ 8,11	R\$ 6,48	R\$ 9,89	R\$ 9,00	R\$ 108,00
	PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo				

11) Conclusões

O medicamento Rivaroxabana tem indicação aprovada em bula para o tratamento específico de trombose venosa profunda. É um medicamento anticoagulante oral com indicações aprovadas pela ANVISA em adultos conforme consta no item 06. O medicamento Rivaroxabana **não é fornecido pelo SUS**, não sendo, portanto disponível no serviço público nem consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020. O medicamento Losartana **é fornecido pelo SUS**, sendo, portanto disponível no serviço público em comprimidos de 50mg e consta no Componente Especializado da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020. **O SUS disponibiliza outros medicamentos para o tratamento da trombose venosa profunda conforme consta no item 05.**

Questionamentos do Magistrado:

1. Os medicamentos solicitados foram aprovados pela ANVISA?

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Em caso afirmativo, qual o número dos registros?

Sim.

O medicamento Rivaroxabana (Xarelto®) tem registro ANVISA número 170560048.

A losartana potássica tem Registro ANVISA nº 1256802020023.

2. Os medicamentos estão incluídos na lista da RENAME dentre os componentes básicos de assistência farmacêutica e são fornecidos pelo SUS?

O medicamento Rivaroxabana **não é fornecido pelo SUS**, não sendo, portanto disponível no serviço público nem consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).

O medicamento Losartana **é fornecido pelo SUS**, sendo, portanto disponível no serviço público em comprimidos de 50mg (Losartana potássica) e consta no Componente Básico da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020.

3. Em caso negativo, há protocolo pra inclusão na lista de medicamentos de alto custo para o tratamento da moléstia da requerente?

Até o momento não foi protocolada na CONITEC demanda para analisar a incorporação do medicamento Rivaroxabana para tratamento da trombose venosa profunda (TVP)

4. Os medicamentos são produzidos/fornecidos por empresa sediada no país ou dependem de importação?



O medicamento Xarelto®(rivaroxabana) é fabricado por Bayer AG Leverkusen – Alemanha e importado por Bayer S.A. Rua Domingos Jorge, 1.10004779-900 - Socorro - São Paulo – SPC.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15 www.bayerhealthcare.com.br

O medicamento Losartana é disponível por vários laboratórios nacionais como a Biosintética Farmacêutica Ltda Av. das Nações Unidas, 22.428 São Paulo - SP CNPJ nº. 53.162.095/0001-06 Indústria Brasileira.

5. Qual o prazo necessário para o seu fornecimento?

Os medicamentos encontram-se disponíveis no mercado local para uso imediato.

6. Existem medicamentos similares fornecidos pela rede pública?

Quais são?

Sim.

Vide item 05

7. Os fármacos fornecidos pelo SUS são eficazes para o tratamento da moléstia da requerente?

Sim

Eficácia e Segurança dos NOACS (Rivaroxabana) vs Varfarina em TEV/TEP:

TEV = Trombose endovenosa = Não inferior

Sangramento Maior = Superior**

**** – 1.1% vs 2.2% (RR 0.49; 95% CI, 0.31 to 0.79; P=0.003)**

favorecendo a rivaroxabana no estudo EINSTEIN-PE.



Os estudos disponíveis comparando os novos anticoagulantes orais com a varfarina são de não inferioridade. Já a varfarina, a partir de uma meta-análise de 6 estudos, com uma estimativa homogênea e uma RRR (Redução Relativa de Risco) de 60%, apresenta forte evidência de benefício.

Dentre as vantagens oferecidas pelos novos anticoagulantes inclui-se a conveniência de não necessitar de teste rotineiro da coagulação (INR) e a ausência de interações com alimentos. Dentre as desvantagens destaca-se a impossibilidade de uso em pacientes com insuficiência renal grave, o uso em duas doses diárias, a impossibilidade de controlar seu efeito por testes laboratoriais, e a ausência de antídoto.

8. Existem outros esclarecimentos/observações que o corpo técnico julgue necessário para balizar a decisão judicial?

Segundo Projeto Diretrizes SBACV não há anticoagulante totalmente seguro no que diz respeito a hemorragias. Assim, na prática clínica, o risco de hemorragia deve ser avaliado no tratamento anticoagulante do TEV. Os diversos anticoagulantes podem apresentar diferentes riscos para hemorragias, dependendo da intensidade do tratamento; do uso concomitante de outros anticoagulantes, de drogas trombolíticas ou antiplaquetárias; características do paciente, bem como as comorbidades.

O tratamento com AVK (varfarina) ainda apresenta-se como tratamento de escolha para a prevenção de recorrência de TEV sintomático, depois de um episódio de TVP sintomática, sendo a HBPM indicada para pacientes que, por alguma razão, não podem



ser submetidos aos testes de controle com a frequência necessária e para pacientes com contraindicação para o uso de AVK(varfarina) como, por exemplo, gestantes.

12) Referências

Xarelto® (Rivaroxabana). Bula. ANVISA https://m.pharma.bayer.com.br/html/bulas/publico_geral/Xarelto-15-20.pdf

Losartana. Bula. ANVISA

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

Câmara de Regulação – CMED Secretaria Executiva. PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. PREÇO FÁBRICA (PF) E PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (PMVG).Atualizada em 07/01/2020.

Fernando C.Machado e Lucas F.T. dos Santos. Anticoagulantes na Prática Clínica em Manual de Clínica Médica. A.C.Lopes et al.1ª Edição.Guanabara Koogan.2020.

Robertson_L, Kesteven_P, McCaslin_JE.Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochra-*



ne Database of Systematic Reviews 2015, Issue 6. Art. No: CD010956. DOI: 10.1002/14651858.CD010956.pub2.

Gustavo Muçouçah Sampaio Brandão, Raissa Carolina Fonseca Cândido, Hamilton de Almeida Rollo, Marcone Lima Sobreira, Daniela R. Junqueira Direct oral anticoagulants for treatment of deep vein thrombosis: overview of systematic reviews. *Anticoagulantes orais diretos para o tratamento da trombose venosa profunda: revisão de revisões sistemáticas.* J Vasc Bras. 2018, Out.-Dez.; 17(4):310-317

Kang N, Sobieraj DM. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. *Thromb. Res.* 2014;133(6):1145–51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24713109>.

NOTA TÉCNICA Nº 2719/2018-CGJUD/SE/GAB/SE/MS.

Apixabana, rivaroxabana e dabigatrana em pacientes com fibrilação atrial não valvar. *Relatório de Recomendação Nº 195.CONITEC.* Fevereiro/2016.

André Rodrigues Durães. *Novos anticoagulantes orais (NOACS): comparativo das drogas disponíveis no Brasil.* 06.04.2018

Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.



Othieno R, Abu Affan M, Okpo E. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism: International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Clin. Appl. Thromb. / Hemost.* 2013;19(2):116–231.

Projeto Diretrizes SBACV.TROMBOSE VENOSA PROFUNDA.DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.Planejamento e Elaboração - Gestões 2012/2015 .Elaboração final: novembro de 2015.