

**NOTA TÉCNICA Nº 492**

Solicitante: Juiz Frederico Costa Bezerra da Vara
Única da Comarca de Ipuieiras

Número do processo: 0280024-
94.2020.8.06.0096

Data: 05/11/2020

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Página
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2-3
3. Eficácia do medicamento, evidências científicas	3-4
4. Sobre a liberação na ANVISA	5
5. Custo da medicação	5
6. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	6
7. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	6
8. Conclusões	7
9. Referências	8



1) Tema

Trata-se de nota técnica sobre a solicitação do fornecimento da medicação ELIQUIS® (apixabana) para paciente com diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva e fibrilação atrial não valvar.

2) Considerações teóricas

A insuficiência cardíaca (IC) é a via final de muitas doenças que afetam o coração, o que explica a sua crescente prevalência. O manejo de pacientes com IC é um desafio pelo caráter progressivo da doença, a limitação da qualidade de vida, e a importante mortalidade. Recentemente, o número de pessoas vivendo com IC no mundo foi estimado em 23 milhões. Uma em cada cinco pessoas tem chance de desenvolver a síndrome ao longo da vida (COLLUCI, 2017). No período de 2004 a 2014, foram registradas 301.136 mortes decorrentes de IC em hospitais públicos brasileiros (ALBURQUERQUE et al., 2015). A IC é a principal causa de rehospitalização no Brasil, com elevada mortalidade em 5 anos, respondendo por cerca de 5% do orçamento destinado aos gastos com saúde no país (BRASIL, 2017). A IC resulta em alterações hemodinâmicas como redução do débito cardíaco e elevação da pressão arterial pulmonar e venosa sistêmica. A suspeita diagnóstica é baseada principalmente em dados de anamnese e exame físico; os principais sinais e sintomas incluem dispneia, ortopnéia, edema de membros inferiores e fadiga. Alterações eletrocardiográficas e em radiografia de tórax são comuns. Baseado na apresentação clínica, exames complementares como dosagem sérica de peptídeos natriuréticos de tipo B e ecocardiografia transtorácica são bastante úteis na definição diagnóstica (BOCCHI, 2012). A necessidade de um modelo de acompanhamento longitudinal e multidisciplinar coloca a atenção primária à saúde como agente central do atendimento de pacientes com IC. No entanto, a complexidade e a falta de familiaridade com o tratamento da doença podem motivar o encaminhamento de parcela importante desses pacientes para serviços especializados. Esses encaminhamentos devem ser evitados uma vez que a



atenção primária em saúde possui condições de proporcionar adequada assistência à maioria dos pacientes com IC. Importante salientar que há disponível no Sistema Único de Saúde uma grande diversidade de medicamentos que possuem impacto positivo na sobrevida dos pacientes com IC, como inibidores da ECA, betabloquadores e antagonistas da aldosterona. Adicionalmente, há medidas não-farmacológicas, relacionadas a dieta e prática de atividade física, que devem ser estimuladas nessa população e consistem em componente terapêutico relevante. A IC é uma síndrome de diagnóstico clínico, baseado em achados da história clínica, exames físicos e complementares. Dentre as ferramentas que auxiliam o diagnóstico estão os escores diagnósticos, o raio-x de tórax, o eletrocardiograma de repouso, a ecocardiografia e a dosagem sérica peptídeo natriurético cerebral (BNP) ou a sua porção N-terminal (NT pró-BNP) (BURRI et al, 2012).

A fibrilação atrial (FA) é um preditor de acidente vascular e está presente em 0,4% da população geral e em 3% a 5% daqueles com mais de 65 anos. O tratamento anticoagulante disponível no SUS é a varfarina sódica, capaz de reduzir em torno de 65% a 80% a incidência de acidentes vasculares cerebrais, sendo necessário ajustes posológicos baseados nos resultados de tempo de protrombina (TAP)/ razão normalizada internacional (RNI ou INR).

3) Eficácia do medicamento, evidências científicas

Em 2017, Almutairi e colaboradores realizaram uma revisão sistemática com metaanálise cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança do uso de anticoagulantes orais em pacientes com FA. Foram incluídos 27 estudos observacionais e 13 ensaios clínicos randomizados, os quais avaliaram um total de 910.293 pacientes, dos quais 33,7% foram tratados com anticoagulantes inibidores do fator Xa (NACOs, incluindo a apixabana), enquanto os demais utilizavam antagonistas da vitamina K (AVKs, classe da varfarina). Os resultados demonstraram que, em relação ao risco de AVC e



embolismo sistêmico não houve diferença entre os grupos tratados. Houve redução de 20% no AVC isquêmico, 50- 71% no AVC hemorrágico e 10-34% mortalidade em geral para o grupo tratado com os NACOs. Como conclusão, os autores mencionaram que os NACOs, dentre eles a apixabana, apresentaram eficácia e segurança comparável aos anticoagulantes do grupo da varfarina. Proietti e colaboradores publicaram, em 2017, uma revisão sistemática com metaanálise de estudos observacionais com o intuito de comparar a apixabana com outros anticoagulantes. Foram analisados 16 estudos, os quais incluíram 170.814 pacientes tratados com apixabana, sendo que oito desses estudos fizeram a comparação com a varfarina. Ao comparar a apixabana com a varfarina, não houve diferença significativa global em quaisquer eventos tromboembólicos. Por outro lado, o risco de AVC hemorrágico e risco de sangramento foram significativamente reduzidos nos indivíduos tratados com apixabana. A redução do risco com apixabana foi ainda maior quando se considerou hemorragia intracraniana. Os autores informaram que o estudo apresenta algumas limitações, tais como, não foram consideradas a qualidade do controle da anticoagulação, para os estudos comparando a apixabana com a varfarina, nem a adesão dos pacientes às terapias e os estudos analisados apresentaram alta heterogeneidade. Os autores declararam conflito com a indústria farmacêutica. Slot e Berge (2018) publicaram uma revisão sistemática na base dados Cochrane com o objetivo de avaliar a efetividade e segurança dos NACOs (incluindo a apixabana) versus AVK (classe da varfarina) para prevenir eventos embólicos cerebrais ou sistêmicos em pessoas com FA. Foram analisados 13 ensaios clínicos randomizados, incluindo 67.688 participantes, os quais compararam diretamente a varfarina em dose ajustada com os NACOs. O tratamento com os NACOs diminuiu o número de eventos embólicos cerebrais e sistêmicos, número de hemorragias (alta heterogeneidade Nota técnica nº 887/2018 NAT-Jus/SC. Versão 2018.5 4 ESTADO DE SANTA CATARINA NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO – NAT-Jus/SC entre os estudos), risco de hemorragias intracranianas e número de mortes por todas as causas.



4) Sobre a liberação na ANVISA

Registro -1018004000021

Produto-ELIQUIS

Classe Terapêutica-ANTITROMBOTICO

Autorização-1001800

Processo-25351.423093/2010-68

5) Custo da medicação

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMVG ICMS 0%	PMGV 18%	Custo médio estimado do tratamento (1 a cada 4 semanas)	Custo médio global estimado do tratamento (1 ano)
ELIQUIS (PFIZER) 5,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 60	179,13	143,14	174,56	143,14	1.717,68
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

6) Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS



A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) publicou, em 2016, o relatório de recomendação sobre o uso dos novos anticoagulantes orais (NACOs): apixabana, rivoraxabana e dabigatrana na prevenção de AVC em pacientes com fibrilação atrial não valvar, o qual teve como objetivo avaliar a incorporação desses medicamentos no âmbito do SUS, por meio da análise crítica das evidências científicas sobre eficácia, segurança e custo efetividade em comparação à varfarina sódica. Até aquela data, não foram localizadas evidências estatisticamente significativas para a apixabana e rivaroxabana em relação ao AVC sistêmico. Ainda, apesar das vantagens oferecidas pelos NACOs, que incluem a conveniência de não necessitar de testes rotineiros da coagulação (RNI) e a menor possibilidade de interações com alimentos, o relatório de recomendação ressaltou algumas desvantagens destes anticoagulantes na prática clínica, quais sejam: maior custo, impossibilidade de uso em pacientes com insuficiência renal grave, uso em duas doses diárias, impossibilidade de controlar seu efeito por testes laboratoriais e ausência de antídoto. Neste contexto, a CONITEC não recomendou a incorporação da apixabana, bem como rivaroxabana e dabigatrana, para a prevenção de AVC em pacientes com FA crônica não valvar, no âmbito do SUS

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

A medicação solicitada não está contemplada nas Diretrizes Brasileiras para Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida nem no Relatório de Recomendação da CONITEC para tratamento de pacientes com Fibrilação Atrial não Valvar do Ministério da Saúde.

8) Conclusões



Em resposta aos questionamentos

- a) O medicamento é incorporado ao SUS?

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

- b) Há medicamentos ou alternativa terapêutica ofertadas pelo SUS conforme a sequência da linha da linha de cuidado do PCDT?

Resposta: Sim, a varfarina sódica

- c) O tratamento fornecido pelo SUS é ineficaz, inefetivo ou inseguro?

Resposta: Atualmente, apesar da ampla variedade de anticoagulantes para a profilaxia e tratamento de diversas situações trombóticas, não se dispõe, no momento, de um anticoagulante ideal, completamente seguro, com farmacocinética, farmacodinâmica previsível, posologia simplificada, reduzida interação medicamentosa, e sem necessidade de monitorização laboratorial. O sucesso do tratamento anticoagulante está muito mais influenciado pela educação do paciente e/ou familiares e cuidadores, do que pela escolha específica do anticoagulante oral per se. No caso concreto não foram identificados elementos técnicos de convicção que permitam afirmar imprescindibilidade de uso específico da apixabana em detrimento ao uso da Varfarina, disponível na rede pública.

- d) Há evidência científica sobre a eficácia, a efetividade e a segurança do medicamento pleiteado?

Resposta: Sim. Ver tópico 3 da nota.



9) Referências

1. Diretrizes Brasileiras para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida- Outubro/2018. RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO DA CONITEC. Ministério da Saúde.
2. Apixabana, rivoraxabana e dabigatana em pacientes com fibrilação atrial não valvar. Nº 195 Fevereiro/2016. RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO DA CONITEC. Ministério da Saúde.
3. Nota técnica nº 887/2018 NAT-Jus/SC. Versão 2018.5
4. Almutairi et al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clinical Therapeutics*, v. 39, n. 7, p.1456-1478, jul. 2017. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.05.358.
5. Proietti M et al. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Stroke*, v. 49, n. 1, p. 98-106, 2017. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018395.
6. Slot, Karsten Mh Bruins; Berge, Eivind. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, 6 mar. 2018. DOI: 10.1002/14651858.cd008980.pub3.