



**NOTA TÉCNICA AVALIAÇÃO  
TECNOLÓGICA EM SAÚDE (ATS) Nº 541**

**Solicitante:** Juiz da 2ª Vara da Comarca de Horizonte

**Número do processo:** 0050906-87.2020.8.06.0086

**Data:** 11/02/2021

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

**SUMÁRIO**

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



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema:

Uso da EDOXABANA (Lixiana) para o tratamento do Fibrilação Atrial Crônica (CID 10 I48).

### 2) Considerações teóricas

**Trata-se de atualização de nota técnica (NT) rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação(ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios estabelecidos na literatura).**

Nas últimas duas décadas, a Fibrilação Atrial (FA) tornou-se um importante problema de saúde pública, com grande consumo de recursos em saúde. Apresenta importante repercussão na qualidade de vida, em especial devido a suas consequências clínicas, fenômenos tromboembólicos e alterações cognitivas. Nos Estados Unidos, estima-se que sua prevalência será de 15,9 milhões em 2050, com metade desses pacientes apresentando idade superior a 80 anos.

A FA é a arritmia sustentada mais frequente na prática clínica, e sua prevalência na população geral foi estimada entre 0,5 e 1%. Estudos mais recentes, entretanto, demonstram que a prevalência é quase o dobro da observada na década passada, variando de 1,9%, na Itália, a 2,9%, na Suécia. 13 Além disso, possivelmente esses números ainda estão subestimados, uma vez que muitos casos (10 a 25%) não provocam sintomas.

Estudos americanos com pessoas acima de 65 anos demonstram um aumento na prevalência de FA em 0,3% ao ano e crescimento absoluto de 4,5%, no período de 1993 a 2007, possivelmente associado ao aumento na idade. A figura 1 demonstra com clareza a relação da idade com a FA, sendo que, em pacientes com menos de 60 anos, a prevalência é inferior a 0,1%, ao passo que, naqueles acima de 80 anos, sua prevalência é de 8%.

Além do envelhecimento populacional, outros potenciais fatores podem ser levantados para explicar o incremento na prevalência de FA. Um deles é a maior habilidade de tratamento de doenças cardíacas crônicas, contribuindo para um número maior de indivíduos suscetíveis a FA. A melhoria nos recursos de investigação, com o uso de ferramentas para monitorização prolongada na prática clínica, também pode ser levantada como um fator



contribuinte ao aumento da prevalência, uma vez que pacientes portadores de FA sintomática podem ter a sua arritmia documentada.

A prevalência também sofre influência do sexo. A razão homem-mulher observada na FA é de aproximadamente 1.2:1. Apesar da maior predisposição no sexo masculino, as mulheres representam maior massa de pacientes com FA, devido à sua maior sobrevivência. Além disso, é conhecida a maior susceptibilidade a fenômenos tromboembólicos e a mortalidade observada no sexo feminino.

Finalmente, em relação à classificação, a forma de apresentação permanente é a mais frequente, de acordo com estudos clínicos observacionais, ocorrendo em aproximadamente 40 a 50% dos pacientes, seguida pelas formas paroxísticas e persistentes.

A FA ocorre quando anormalidades eletrofisiológicas alteram o tecido atrial e promovem formação/propagação anormal do impulso elétrico. Muitos fatores de risco clínicos estão associados ao aumento no risco de FA e, possivelmente, participam da elevação na prevalência observada nas últimas décadas. Além dos fatores de risco clássicos [hipertensão, diabetes, doença valvar, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca (IC)], podemos observar novos fatores de risco potenciais, que podem ocasionar grandes implicações no manejo clínico da FA. Dentre eles, destacam-se a presença de Apneia Obstrutiva do Sono (AOS), obesidade, uso de bebidas alcoólicas, exercício físico, história familiar e fatores genéticos, mas, na prática clínica, a influência da obesidade e da AOS parece impactar significativamente na abordagem terapêutica dos pacientes portadores de FA.

### 3) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos

A edoxabana 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. Sua administração é oral e sua ação anticoagulante é previsível, não requerendo monitorização.

A principal fonte de evidência foi ENGAGE AF-TIMI 48, um estudo randomizado, internacional (46 países, incluindo 31 centros no Reino Unido), duplo-cego, duplo simulado, grupo paralelo, de não inferioridade, comparando edoxaban com varfarina. Incluiu um total de 21.105 pessoas com fibrilação atrial não valvular e risco moderado a alto de acidente vascular



cerebral, definido como uma pontuação CHADS2 de 2 ou mais (CHADS2 é um sistema de pontuação que mede os fatores de risco associados à insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade, diabetes e derrame). As pessoas foram aleatoriamente designadas para tratamento com edoxaban em baixa dose (30 mg, n = 7034), edoxaban em alta dose (60 mg, n = 7.035) ou varfarina (n = 7.036). Pessoas randomizadas para edoxaban que apresentavam risco aumentado de sangramento devido à maior exposição ao medicamento (aqueles com peso de 60 kg ou menos, com depuração de creatinina 30-50 ml / min, ou em tratamento concomitante com inibidores potentes da glicoproteína de permeabilidade tiveram a dose reduzida, seja em randomização ou durante o estudo, para 15 mg no grupo de dose baixa e 30 mg no grupo de dose alta. A dose no grupo de varfarina foi ajustada para manter uma razão normalizada internacional [INR] de 2,0-3,0, e as pessoas no estudo foram 'bem controladas' com varfarina (o tempo médio gasto na faixa terapêutica [TTR] foi de 68,4%).

As características dos pacientes foram semelhantes entre os grupos de tratamento, incluindo idade, sexo, etnia, fatores de risco, pontuação CHADS2 e função renal. O escore CHADS2 médio foi de 2,8 e aproximadamente 53% dos pacientes tiveram um escore CHADS2 de 3 ou mais, indicando que a população de pacientes apresentava um risco moderado a alto de AVC. A idade mediana das pessoas no estudo era 72 anos e 62% eram do sexo masculino.

A taxa anualizada do desfecho primário durante o tratamento foi de 1,50% com varfarina (tempo médio na faixa terapêutica, 68,4%), em comparação com 1,18% com edoxaban em alta dose (razão de risco, 0,79; intervalo de confiança de 97,5% [IC], 0,63 a 0,99; P <0,001 para não inferioridade) e 1,61% com edoxabano em dose baixa (razão de risco, 1,07; IC de 97,5%, **0,87 a 1,31**; P = 0,005 para não inferioridade).

Na análise de intenção de tratar, houve uma **tendência** a favorecer o edoxaban em altas doses versus a varfarina (razão de risco, 0,87; 97,5% CI, 0,73 a 1,04; P = **0,08**) e uma tendência **desfavorável com o edoxaban** em baixa dosagem versus varfarina (razão de risco, 1,13; IC 97,5%, 0,96 a 1,34; P = 0,10). A taxa anual de sangramento maior foi de 3,43% com varfarina versus 2,75% com edoxabana em alta dose (taxa de risco, 0,80; IC de 95%, 0,71 a 0,91; P <0,001) e 1,61% com edoxabana em baixa dose (taxa de risco, 0,47 ; IC de 95%, 0,41 a 0,55; P <0,001). As taxas anualizadas correspondentes de morte por causas cardiovasculares foram 3,17% versus 2,74% (razão de risco, 0,86; IC de 95%, 0,77 a 0,97; P = 0,01) e 2,71% (razão de risco, 0,85; IC de 95%, 0,76 a 0,96 ; P = 0,008), e as taxas correspondentes do desfecho



secundário chave (um composto de acidente vascular cerebral, embolia sistêmica ou morte por causas cardiovasculares) foram 4,43% versus 3,85% (razão de risco, 0,87; IC 95%, 0,78 a 0,96 ; P = 0,005) e 4,23% (razão de risco, 0,95; IC 95%, 0,86 a 1,05; P = 0,32).

Concluiu-se que os regimes de edoxabana uma vez ao dia não foram inferiores à varfarina no que diz respeito à prevenção de acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica, porém não houve superioridade.

#### 4) Sobre a liberação pela ANVISA e custo da medicação/material:

O medicamento Lixiana® (edoxabana) é aprovado pela ANVISA para o tratamento em questão.

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo ANUAL médio estimado do tratamento
EDOXABANA (LIXIANA) COM REV CT BL AL AL X	R\$2.018,96	R\$ 103,55	R\$ 128,85	R\$ 128,85	R\$ 1.546,20
<b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo					

#### 5) Sobre o fornecimento da medicação/material pelo SUS:

A edoxabana não está padronizada em nenhum componente da Assistência Farmacêutica pelo SUS.

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

A edoxabana não está padronizada em nenhum componente da Assistência Farmacêutica e em consulta ao site da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), não foram encontradas solicitações de avaliação para sua inclusão no Sistema Único de Saúde.



## 7) Conclusões

As evidências disponíveis sobre eficácia e segurança da edoxabana para a prevenção de eventos tromboembólicos não demonstram superioridade e sim não-inferioridade. O possível benefício de menor taxa de sangramento, apesar de ter sido demonstrado para todos os eventos grave ou não grave não se sustentou quando foram avaliados somente os sangramentos mais graves. Além disso, no contexto do SUS, a relação custo-efetividade da edoxabana, quando comparada à varfarina, parece favorecer o tratamento já disponível no SUS.

## 8) Respostas aos Questionamentos

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

Resposta: Sim.

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?*

Resposta: Vide item 5.

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*



*Ihe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde em detrimento a outros disponibilizados, se for o caso?*

Resposta: Não.



## 9) Referências

1. LIXIANA. Farm. Resp.: Dr. Pedro de Freitas Fiorante. Barueri - São Paulo: Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda. Bula de remédio. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp).
2. MAGALHÃES, L.P; FIGUEIREDO, M.J.O; CINTRA, F.D; SAAD, E.B; KUNIYISHI, R.R; TEIXEIRA, R.A; et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arq Bras Cardiol 2016; 106(4Supl.2):1-22. Disponível em: [http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/02\\_II%20DIRETRIZ\\_FIBRIL\\_ACAO\\_ATRIAL.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/02_II%20DIRETRIZ_FIBRIL_ACAO_ATRIAL.pdf).
3. GIUGLIANO, Robert P. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. New England Journal of Medicine, v. 369, n. 22, p. 2093-2104, 2013.