

Data: 16/07/2014

NOTA TÉCNICA 137/2014

Solicitante: **Dr. Renato Luís Dresch**
 Juiz Relator

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Réus: Estado de Minas Gerais

Processo número: 9044275.15.2013.813.0024

TEMA: Uso de Dabigatrana (Pradaxa®) na prevenção do acidente vascular cerebral em portador de fibrilação atrial crônica.

SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO.....	2
1.1. CONTEXTO	3
1.2. CONCLUSÕES	4
2. RECOMENDAÇÃO	4
3. CONTEXTO	Erro! Indicador não definido.
3.1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA	5
3.2. PREÇO	5
4. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA	6
5. Conclusão	8
6. REFERÊNCIAS.....	9

INFORMAÇÕES ENCAMINHADAS

SOLICITAÇÃO DE NOTA TÉCNICA:

OITAVA TURMA RECURSAL CÍVEL DE BELO HORIZONTE

RECURSO CÍVEL Nº 9044275.15.2013.813.0024 – OBRIGAÇÃO DE FAZER

Recorrente: ESTADO DE MINAS GERAIS

Recorrido: M.D.B.

Terceiro 2º Grau: MUNICÍPIO DE BELO HORIZONTE

Solicito NOTA TÉCNICA sobre a eficácia, eficiência e segurança do medicamento Pradaxa 150mg, cujo fornecimento foi determinado me sentença do Juizado da Fazenda Publica de Belo Horizonte.

Solicito a resposta as seguintes indagações:

- a) O medicamento Pradaxa 150mg está aprovado pela ANVISA?**

Att.

Renato Luís Dresch

Juiz Relator

Obs: Não foi descrito a patologia do paciente. Iremos considerar como indicação para prevenção do acidente vascular cerebral em portador de fibrilação atrial crônica.. Indicação mais frequente.

RESUMO EXECUTIVO

1.1. CONTEXTO

A fibrilação atrial é o distúrbio mais frequente do ritmo cardíaco (arritmia). Está associada a sintomas de palpitações e ao risco de formação de coágulos ou trombos no interior do coração, que podem alcançar a circulação sanguínea e provocarem obstrução de vasos sanguíneos situados em órgãos sistêmicos, com risco, sobretudo, de acidente vascular cerebral isquêmico.

A abordagem da fibrilação atrial inclui o controle dos sintomas de palpitações e o uso de um medicamento anticoagulante, como forma de prevenir a ocorrência de acidente vascular cerebral.

Os antagonistas da vitamina K, dos quais a warfarina é o principal componente, foram, durante muitos anos, os anticoagulantes de escolha para prevenção do AVC entre os portadores de fibrilação atrial. O uso da warfarina exige controle frequente da dose administrada, de forma que o seu efeito anticoagulante seja mantido em níveis adequados. Este controle é feito através da realização periódica de um exame de laboratório, denominado RNI.

Mais recentemente, surgiram outras substâncias com propriedades anticoagulantes para uso oral. A dabigatrana é uma delas. A dabigatrana é um inibidor direto da trombina, que, como a protrombina, é um importante fator na cadeia de reações que culminam com a coagulação do sangue.

O uso de qualquer anticoagulante associa-se a riscos de complicações hemorrágicas. A decisão de prescrever um anticoagulante, qualquer que seja ele, deve levar em consideração a necessidade de prevenir eventos tromboembólicos contra o risco de provocar complicações hemorrágicas graves.

A dabigatrana é um anticoagulante oral que age inibindo diretamente a trombina (importante fator na sequência de reações químicas que culminam com a formação de coágulos sanguíneos). Segundo os resultados de um ensaio clínico que a comparou com a warfarina, a dabigatrana possui eficácia e segurança semelhantes a esta última, no que se refere à prevenção de eventos tromboembólicos cerebrais e sistêmicos em portadores de fibrilação atrial. Entretanto, a prática clínica tem demonstrado que o risco de sangramento pode ser mais alto com a dabigatrana do que com a warfarina, sobretudo em

pacientes muito idosos e naqueles que manifestam algum comprometimento da função renal.

1.2. CONCLUSÕES

A dabigatrana é um anticoagulante oral semelhante em eficácia à warfarina na prevenção de AVC entre os portadores de fibrilação atrial.

Como todo anticoagulante oral, a dabigatrana associa-se a riscos de sangramento. Este risco pode ser mais alto do que o risco associado ao uso da warfarina, sobretudo em determinados grupos de pacientes, como os muito idosos e os portadores de doença renal. Como a dabigatrana não tem antídotos, as complicações hemorrágicas associadas ao seu uso podem se tornar um problema clínico grave.

2. RECOMENDAÇÃO

O NATS não recomenda a liberação da dabigatrana.

A dabigatrana não está associada a risco mais baixo de complicações hemorrágicas do que a warfarina.

2.1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

Princípio Ativo: Etxilato de Dabigatrana

Nome de marca: Pradaxa®

O custo mensal do Pradaxa 150mg – duas vezes ao dia é de R\$ 264,03 (considerando a alíquota do ICMS = 19%).

Registro na Anvisa: O Pradaxa® tem registro na Anvisa.

Fabricante: Boehringer Ingelheim

Apresentação: Comprimidos de 75, 110 e 150mg

Princípio de ação: inibidor direto da trombina

Indicação de bula:

É indicado para prevenir a formação e migração de coágulos nas veias (tromboembolismo venoso) em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica de grande porte.

Indicado também para prevenção do acidente vascular cerebral (derrame), embolia sistêmica (migração de coágulos do coração para a circulação, provocando obstrução de artérias) e redução do risco de morte em pacientes com fibrilação atrial (doença que altera o ritmo dos batimentos cardíacos).

2.2. PREÇO

Custo do tratamento com Pradaxa®: O custo mensal do Pradaxa® 150mg – duas vezes ao dia é de R\$ 264,03 (considerando a alíquota do ICMS = 19%).

Da sua disponibilização pelo Estado de Minas Gerais

A dabigatrana não é disponibilizada pelo SUS e nem pela Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais.

A warfarina é a opção disponibilizada pelo SUS, em comprimidos com 1mg e com 5mg.

3. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA

Um ensaio randomizado³, de não inferioridade, publicado em 2009, financiado pelo fabricante do Pradaxa®, comparou a eficácia e a segurança da dabigatrana nas doses de 110mg e de 150mg, duas vezes ao dia, com a eficácia e a segurança da warfarina em portadores de fibrilação atrial, avaliados como de médio e alto risco para acidente vascular cerebral. A dose da warfarina foi controlada de forma a manter o RNI em níveis considerados terapêuticos, ou seja, entre 2,0 e 3,0.

Os mais de 18 000 (dezoito mil) participantes foram acompanhados durante 21 meses, em média.

O estudo demonstrou que, de uma maneira geral, a dabigatrana administrada na dose de 110mg duas vezes ao dia é similar à warfarina em sua capacidade de prevenir o acidente vascular cerebral e outros eventos tromboembólicos que acometam outros órgãos.

A dabigatrana na dose de 150mg duas vezes ao dia foi superior na prevenção destes eventos (AVC e embolia sistêmica) em relação à warfarina e, também, em relação à dose de 110mg – duas vezes ao dia. Embora, a superioridade estatística não tenha relevância clínica, uma vez que é necessário tratar 166 pacientes com dabigatrana na dose de 150mg – duas vezes ao dia, para que um paciente a mais se beneficie de não sofrer um AVC, em relação ao uso da warfarina.⁴

Quando tais comparações foram feitas considerando os usuários de dabigatrana em diferentes doses e o subgrupo de usuários de warfarina que tiveram melhor controle da dose e mantiveram níveis terapêuticos deste medicamento (RNI entre 2,0 e 3,0) a eficácia da dabigatrana, mesmo na dose de 150mg duas vezes ao dia; não foi superior àquela da warfarina em prevenir eventos tromboembólicos para o cérebro ou para qualquer parte do corpo.

O risco de hemorragia clinicamente significativa foi também semelhante com a warfarina e a dabigatrana na dose de 150mg- duas vezes ao dia. A dabigatrana na dose de 110mg, duas vezes ao dia, associou-se a um risco de sangramento mais baixo.

A mortalidade foi semelhante nos três grupos de tratamento.

O tratamento com a dabigatrana não tem como ser controlado com exames de laboratório, ao contrário da warfarina, cuja dose deve ser controlada pela dosagem repetida periodicamente da atividade de protrombina plasmática, expressa como RNI. Neste estudo, ficou demonstrado que não há necessidade de controle da anticoagulação provocada pela dabigatrana, ao contrário do que acontece quando se usa a warfarina. A dabigatrana, por outro lado, não dispõe de um antídoto a ser usado em casos de sangramento grave, como acontece com a warfarina, que tem como antídoto a vitamina K.⁴

Este estudo³ fundamentou a aprovação da dabigatrana por várias agências reguladoras de saúde em todo mundo, incluindo o FDA, a EMEA e a Anvisa.

Após comercialização, o FDA tem divulgado vários alertas quanto ao risco de sangramento associado ao uso da dabigatrana.

Como a dabigatrana não tem um antídoto, sangramentos graves associados a uso da mesma podem constituir um problema mais grave.⁵

Por outro lado, após a aprovação da dabigatrana e de outros novos anticoagulantes orais pelas agências reguladoras em todo mundo, os fabricantes destes produtos veicularam forte campanha publicitária, que alardeou como grande vantagem o fato de não ser necessário o controle da dose ou do efeito, como o é quando se usa warfarina. Isto fez crer a muitos profissionais, que a dabigatrana é mais segura que a warfarina, com menores riscos de complicações hemorrágicas. Esta, entretanto, é uma interpretação equivocada: todos os anticoagulantes, independentemente do mecanismo de ação, são drogas associadas a risco de sangramento.⁵

O FDA (*Food and Drug Administration*) tem publicado documentos de alerta periódicos, nos quais chama atenção para os riscos de complicações hemorrágicas associadas à dabigatrana.^{6,7}

No mesmo sentido, um artigo recente da Revista Prescrire⁵ analisou a literatura médica publicada desde que os novos anticoagulantes, entre eles a dabigatrana, começaram a ser comercializados. Este artigo alerta quanto à necessidade de se manter estes pacientes orientados e sob vigilância cuidadosa, devido aos riscos de sangramento. O risco de sangramento associado à dabigatrana é muito alto entre os portadores de doença renal, mesmo aqueles com comprometimento leve da função, entre os pacientes idosos (acima de 80 anos) entre aqueles que estão em uso de antiagregantes plaquetários, anti-inflamatórios não esteroides e outros medicamentos empregados em doenças cardiovasculares. Os pacientes muito obesos ou muito magros também são um grupo de maior risco de complicações hemorrágicas quando em uso de dabigatrana

4. CONCLUSÃO

A dabigatrana é um anticoagulante oral semelhante em eficácia à warfarina na prevenção de AVC entre os portadores de fibrilação atrial.

Como todo anticoagulante oral, a dabigatrana associa-se a riscos de sangramento. Este risco, que a princípio pareceu ser semelhante ou até menor que o risco associado ao uso da warfarina, tem se mostrado mais importante, em estudos feitos após a comercialização do medicamento. Este risco é, sobretudo, muito alto em pacientes muito idosos e naqueles portadores de comprometimento da função renal. Pode haver aumento do risco também devido a interações medicamentosas, principalmente com antiplaquetários (como o AAS) e anti-inflamatórios não esteroides.

A dabigatrana não tem antídotos, o que pode ser um problema grave em pacientes intoxicados com hemorragia importante. O seu uso exige que o médico assistente mantenha o paciente orientado e sob vigilância, de forma semelhante ao que deve ser feito quando se prescreve a warfarina.

O NATS não recomenda a liberação da dabigatrana para a paciente em questão.

O SUS disponibiliza a warfarina, sem prejuízos para o paciente.

5. REFERÊNCIAS

- 1) Cheng A, Kumar K. Overview of atrial fibrillation. Literature review current through: Dec 2013. This topic last updated: Jan 16, 2014. Disponível em www.uptodate.com
- 2) Manning WJ, Singer DE, Lip GYH. Antithrombotic therapy to prevent embolization in atrial fibrillation. Literature review current through: Dec 2013. This topic last updated: Jan 6, 2014. Disponível em www.uptodate.com
- 3) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139.
- 4) Rev. Prescrire 2011; 31(338):888-892. Dabigatran and atrial fibrillation: the alternative to warfarin for selected patients.
- 5) Rev. Prescrire 2013; 33(353):202-206. Bleeding with dabigatran, rivaroxaban, apixaban. No antidote and little clinical experience.
- 6) FDA Drug Safety Communication: Safety review of post-market reports of serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) dez/ 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm282724.htm>
- 7) FDA Drug Safety Communication: Update on the risk for serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran dez/2012. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm326580.htm>

