Nota Técnica 25003

Data de conclusão: 14/01/2021 09:37:17

Paciente

Idade: 37 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Alegrete/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Uruguaiana

Tecnologia 25003

CID: D68.8 - Outros defeitos especificados da coagulação

Diagnóstico: Síndrome do anticorpo antifosfolipídeo.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudos médicos e laudos de exames complementares.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: RIVAROXABANA

Via de administração: ORAL

Posologia: Rivaroxabana 20 mg - 01 vez ao dia, uso contínuo.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: RIVAROXABANA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: O SUS tem como opção para anticoagulação oral varfarina e para uso parenteral enoxaparina 40 mg/0,4ml (esta última prevista em PCDT apenas para gestantes com trombofilia).

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RIVAROXABANA

Laboratório: EMS S/A

Marca Comercial: -

Apresentação: RIVAROXABANA 20 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC OPC X 28

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 109,46

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: RIVAROXABANA

Dose Diária Recomendada: 20mg/dia (1cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: RIVAROXABANA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A rivaroxabana é um dos fármacos da classe dos DOACS e atua inibindo o fator Xa da cascata de coagulação, culminando com efeito anticoagulante (22). Este medicamento promove prevenção de eventos tromboembólicos, às custas de um estado de maior risco de sangramento em relação a indivíduos sem uso de anticoagulante, e não necessita de monitorização laboratorial periódica para verificação de níveis terapêuticos, já que os níveis séricos são previsíveis para doses fixas (23). A varfarina, ao contrário, necessita de monitoração periódica dos níveis séricos do RNI para possibilitar o ajuste da dose para o melhor benefício anticoagulante e menor risco de sangramento (24). O uso da rivaroxabana, assim como dos demais DOACs, se mostrou não inferior à varfarina para pacientes com fibrilação atrial, assim como para pacientes com TVP, TEP e prótese valvar cardíaca biológica (25). Para casos de válvulas cardíacas protéticas, gestantes, pacientes com doença renal crônica avançada ou com doença hepática grave, o uso de varfarina é preferível em relação aos DOACs (26).
O uso da rivaroxabana em pacientes com SAF foi avaliado em um ensaio clínico randomizado (RAPS) publicado por Cohen et al. em 2016 (27). Foram incluídos 116 pacientes e o estudo buscou avaliar a não-inferioridade da rivaroxabana em relação à varfarina em pacientes com síndrome antifosfolípide e evento prévio de TVP. Os pacientes deste estudo estavam em uso regular de varfarina por no mínimo 3 meses desde o episódio de TVP e, posteriormente, foram randomizados para permanecer em uso de varfarina ou para mudar para 20 mg de rivaroxabana oral uma vez ao dia (ou 15 mg uma vez ao dia se taxa de filtração glomerular entre 30-49 mL / min) por 180 dias. O desfecho primário foi a mudança percentual no potencial de trombina endógena (ETP) ao final de 42 dias de seguimento. Já é consolidado que a varfarina reduz o ETP em 30-50% (28). Ao final do estudo não se conseguiu constatar a não inferioridade da rivaroxabana. No dia 42 a ETP foi maior no grupo rivaroxabana (média de 1086 nmol / L por minuto, IC95% 957-1233, P<0,01) do que no grupo varfarina (548 nmol/ L, IC 95% 484-621, p <0,01), demonstrando uma anticoagulação menos intensa com rivaroxabana do que com varfarina.
Um segundo estudo (TRAPS), também de não inferioridade, recrutou 120 pacientes com SAF e que apresentavam alto risco de eventos tromboembólicos (conforme classificação de risco preconizada para SAF) (29). Estes participantes foram randomizados para receber ou rivaroxabana 20 mg ou 15 mg por dia ou varfarina (com meta de RNI entre 2,0 e 3,0). O desfecho primário estabelecido foi a incidência de eventos tromboembólicos, sangramento maior ou morte de causa vascular. O estudo foi iniciado em novembro de 2014 e necessitou ser interrompido em janeiro de 2018, antes do previsto, por um excesso de eventos no grupo rivaroxabana. No grupo rivaroxabana 4 participantes apresentaram, AVC e 3 infarto agudo do miocárdio, enquanto no grupo varfarina nenhum participante apresentou qualquer tipo de evento trombótico.
Revisão sistemática com metanálise publicada em 2018 por Dufrost e colaboradores avaliou 47 estudos que registraram desfechos tromboembólicos em indivíduos com SAF e tratados com DOACs (30). Um total de 447 pacientes fizeram parte destes estudos, sendo que 290 utilizavam rivaroxabana, 144 dabigatrana e 13 apixabana. Nos indivíduos com uso de DOACs

a positividade múltipla de anticorpos, assim como maior número de critérios clínicos da síndrome, foram associados a um risco quatro vezes maior de trombose recorrente (56% vs 23%; OR 4,3 [IC de 95%; 2,3 - 7,7], P <0,0001). Pacientes tratados com inibidores do fator Xa e história de trombose arterial também apresentaram maior risco de trombose recorrente (32% vs 14%; OR 2,8 [IC 95%; 1,4-5,7], P=0,006). Outra revisão sistemática, de Khodashashi et al., publicada em dezembro de 2019 incluiu 14 estudos que avaliaram o uso de rivaroxabana versus varfarina em pacientes com SAF (31). Nesta revisão foram selecionados 3 ensaios clínicos, 2 estudos de coorte e 8 séries de estudos, e concluiu que a eficácia da rivaroxabana na prevenção de trombose em pacientes com SAF ainda não pode ser confirmada com os dados científicos atuais, e que mais estudos são necessário para avaliar a segurança e eficácia desta medicação nestes pacientes.
Atualmente, as principais diretrizes de Reumatologia recomendam o uso de varfarina ou enoxaparina em pacientes com SAF e que necessitam de anticoagulação. A European League Against Rheumatism (EULAR) através de recomendações publicadas em 2019 mantém a orientação do uso de varfarina como terapia padrão para pacientes com SAF que já apresentaram algum evento tromboembólico, após realização de ponte com heparina (6). Sobre o uso de rivaroxabana, a EULAR pondera que a rivaroxabana não deve ser usada em pacientes triplo positivos devido risco de aumento de eventos trombóticos. Sobre o uso de DOACs na síndrome, a EULAR descreve que estes podem ser considerados em situação de contraindicação ao uso de varfarina, afirmando porém, que esta prescrição deve levar em consideração a falta de evidências de eficácia e segurança (6).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: RIVAROXABANA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Os estudos existentes são incapazes de demonstrar a não inferioridade da rivaroxabana em relação à varfarina em pacientes com SAF. Visto que o estudo TRAPS demonstrou potencial de efeito danoso da rivaroxabana para SAF de alto risco, com aumento das taxas de eventos trombóticos em relação à varfarina, visto que revisões sistemáticas reforçaram o achado de potencial aumento de novos eventos com uso de DOACs, e visto que a EULAR se posiciona contra o uso de rivaroxabana em SAF de alto risco, foram revisados os exames da parte autora para entender o perfil de segurança do uso de rivaroxabana no contexto do caso clínico.
A parte autora realizou apenas uma única aferição de anticoagulante lúpico e não realizou a pesquisa dos demais anticorpos. Frente a positivação de um único exame de anticoagulante lúpico não se pode descartar que a parte autora seja de alto risco dentro da SAF, o que implica em risco na prescrição de rivaroxabana. Tendo em vista a reação cutânea frente à varfarina e visto que não está esclarecido o perfil de segurança da rivaroxabana nesse contexto, é preciso estabelecer o perfil de risco do paciente para definir o melhor medicamento a ser utilizado.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do

CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med. 2018 May 24;378(21):2010–21.
2. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis. 2015 Jun;74(6):1011–8.
3. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum [Internet]. 2002 Apr [cited 2020 Nov 6];46(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11953980/
4. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. J Autoimmun [Internet]. 2014 [cited 2020 Nov 6];48-49. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24461539/
5. Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Szot W, Padjas A, Kaczmarczyk M, Swierz MJ, et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Oct 12;10:CD012169.
6. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis. 2019 Oct;78(10):1296–304.
7. [No title] [Internet]. [cited 2020 Nov 18]. Available from: https://www.dynamed.com/condition/antiphospholipid-antibody-syndrome-aps#TOPIC_CDN_4SR_CGB
8. Sciascia S, Cosseddu D, Montaruli B, Kuzenko A, Bertero MT. Risk Scale for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis [Internet]. 2011 Aug [cited 2020 Nov 18];70(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21402561/
9. Tripodi A, Cohen H, Devreese KMJ. Lupus anticoagulant detection in anticoagulated patients. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost. 2020 Jul;18(7):1569–75.
10. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. Arthritis Rheum. 2007 Dec 15;57(8):1487–95.
11. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. Nature Reviews Disease Primers. 2018 Jan 11;4(1):1–20.
12. CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. Relatório de recomendação: Apixabana, rivaroxabana e dabigratana em pacientes com fibrilação atrial não valvar [Internet]. Fevereiro de 2016 [cited 2020 Sep 4]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Anticoagulantes_FibrilacaoAtrial.pdf
13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation [Internet]. Vol. 365, New England Journal of Medicine. 2011. p. 883–91. Available from: http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1009638
14. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. J Am Heart Assoc. 2020 Jul 7;9(13):e017559.
15. Sikorska Julia UJ. Direct Oral Anticoagulants: A Quick Guide. European Cardiology Review. 2017 Aug;12(1):40.
16. [No title] [Internet]. [cited 2020 Nov 25]. Available from: https://www.dynamed.com/condition/antiphospholipid-antibody-syndrome-

aps#TOPIC_CDN_4SR_CGB
17. Warfarin [Internet]. PharmacotherapyFirst Drug Information. 2017. Available from: http://dx.doi.org/10.21019/druginformation.warfarin
18. UpToDate [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/enoxaparin-drug-information?search=enoxaparin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~111&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
19. Limper M, Scirè CA, Talarico R, Amoura Z, Avcin T, Basile M, et al. Antiphospholipid syndrome: state of the art on clinical practice guidelines. RMD Open. 2018 Oct 18;4(Suppl 1):e000785.
20. Syed NB, Marktanner R, Gharaibeh D. Warfarin-Induced Pseudo-Allergy [Internet]. Vol. 3, Journal of Hematology. 2014. p. 116–7. Available from: http://dx.doi.org/10.14740/jh173w
21. Lopez L, Hepner M, Doshi D, Lauter C. Suspected Allergy to Warfarin: A Management Approach Based on Experience [Internet]. Vol. 125, Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010. p. AB153. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.602
22. Mueck W, Stampfuss J, Kubitza D, Becka M. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban. Clin Pharmacokinet. 2014;53(1):1.
23. Chan N, Sager PT, Lawrence J, Ortel T 's, Reilly P, Berkowitz S, et al. Is there a role for pharmacokinetic/pharmacodynamic-guided dosing for novel oral anticoagulants? [Internet]. Vol. 199, American Heart Journal. 2018. p. 59–67. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2017.10.002
24. Mariamma Kuruvilla CG-T. A review of warfarin dosing and monitoring. Proc . 2001 Jul;14(3):305.
25. Overview | Anticoagulants, including direct-acting oral anticoagulants (DOACs) | Advice | NICE. [cited 2020 Nov 17]; Available from: https://www.nice.org.uk/advice/ktt16
26. UpToDate [Internet]. [cited 2020 Nov 17]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/direct-oral-anticoagulants-doacs-and-parenteral-direct-acting-anticoagulants-dosing-and-adverse-effects?search=doacs&source=search_result&selectedTitle=3~140&usage_type=default&display_rank=2#H1641458
27. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, Arachchillage DR, Mackie IJ, Clawson S, et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. The Lancet Haematology [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Nov 17];3(9). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27570089/
28. Brodin E, Seljeflot I, Arnesen H, Hurlen M, Appelbom H, Hansen JB. Endogenous thrombin potential (ETP) in plasma from patients with AMI during antithrombotic treatment. Thromb Res. 2009 Feb;123(4):573–9.
29. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood [Internet]. 2018 Sep 27 [cited 2020 Nov 18];132(13). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30002145/
30. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. Autoimmun Rev. 2018 Oct 1;17(10):1011–21.
31. Khodashahi M, Rezaieyazdi Z, Sahebari M. Comparison of the Therapeutic Effects of Rivaroxaban Versus Warfarin in Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review. Archives of Rheumatology. 2020 Mar;35(1):107.
32. Overview | Anticoagulants, including direct-acting oral anticoagulants (DOACs) | Advice | NICE. [cited 2020 Nov 26]; Available from: https://www.nice.org.uk/advice/ktt16
33. Website [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Available from: https://www.cadth.ca/rivaroxaban-51

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora atualmente apresenta 34 anos e na adolescência vivenciou episódios de embolia pulmonar. Em fevereiro de 2019 apresentou trombose de seio venoso transverso comprovada em RM crânio de 07/02/2019. Após este novo evento trombótico, iniciou investigação para trombofilia sendo diagnosticada síndrome do anticorpo antifosfolipídeo (SAF), também conhecida como síndrome antifosfolípide. Inicialmente paciente fez uso de varfarina, mas conforme relato em laudos médicos apresentou reação adversa cutânea, sendo então realizada prescrição substitutiva com rivaroxabana 20 mg por dia.
A SAF é uma doença autoimune em que anticorpos específicos são responsáveis por gerar alterações celulares que levam à predisposição para ocorrência de eventos tromboembólicos (1). Na SAF tanto vasos arteriais quanto venosos são acometidos, sendo a trombose venosa profunda (TVP) de membro inferior, o tromboembolismo pulmonar (TEP) e o acidente vascular cerebral (AVC) os eventos mais comuns dentro da síndrome (2). Estima-se que esta doença acometa 40 a cada 100.000 indivíduos (3,4). O seu diagnóstico é feito a partir de um quadro clínico compatível em associação a positivação de algum anticorpo próprio da doença (anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anti beta 2 glicoproteina) (5). A positivação destes anticorpos deve ser confirmada por 2 dosagens com diferença de 12 semanas entre uma testagem e outra (5).
Visto o risco aumentado de eventos tromboembólicos, indivíduos com esta síndrome devem evitar situações que aumentem ainda mais seu estado protrombótico (como tabagismo e uso de anticoncepcional oral combinado) e devem manter o manejo adequado de suas doenças de base (como hipertensão, diabetes e dislipidemia) (6). Dentro da própria síndrome os pacientes podem ser classificados como de maior ou menor risco para trombose (7,8). De acordo com a EULAR (European League Against Rheumatism), são considerados indivíduos de alto risco os que preenchem ao menos um dos seguintes critérios: positivação dos três anticorpos típicos da síndrome ("triplo positivos"), positivação de dois anticorpos da síndrome sendo um deles o anticoagulante lúpico, ou a persistência de anticoagulante lúpico por tempo maior que 12 semanas (6,9). Pacientes de alto risco devem receber doses baixas diárias de ácido acetilsalicílico como profilaxia primária (6,10). Para profilaxia secundária na SAF, ou seja, para prevenir o surgimento de novos eventos em um indivíduo que já apresentou algum evento tromboembólico prévio, indica-se a instituição de anticoagulação por tempo indeterminado (11). Sem a profilaxia secundária, a taxa de recorrência de eventos em indivíduos que já apresentaram um primeiro episódio de trombose é alta, chegando a até 29% ao ano (10).
Existem na atualidade diferentes classes farmacológicas que exercem efeito anticoagulante: as heparinas, os antagonistas da vitamina K, em que seu principal exemplo é a varfarina, e os anticoagulantes diretos (DOACS, do inglês, Direct Oral Anticoagulants), em que um dos seus representantes é a rivaroxabana (12,13). Apesar desta gama de fármacos, o método anticoagulante a ser escolhido varia conforme a doença de base. A escolha do anticoagulante é reforçada por evidências de ensaios clínicos e revisões sistemáticas que confirmam eficácia e superioridade de algumas classes para determinadas doenças (14,15). Para o tratamento da SAF, indica-se o uso de varfarina ou enoxaparina (um subtipo de heparina), visto que estas medicações demonstraram capacidade de redução de eventos tromboembólicos inclusive em indivíduos com SAF de alto risco (16). A prescrição indicada destas medicações para SAF são: varfarina em dose a ser titulada para atingir o RNI alvo entre 2,0 e 3,0 , ou enoxaparina a ser fornecida em dose de 1 mg/kg/dose, de forma subcutânea duas vezes ao dia (1,17–19). A

parte autora fez tentativa de uso de varfarina, porém apresentou reação cutânea, sendo este evento compreendido como uma reação de hipersensibilidade à droga, tornando o seu uso contra-indicado e passando a ser necessária uma abordagem medicamentosa diferenciada (17,20,21).