Nota Técnica 98960

Data de conclusão: 05/10/2022 14:26:54

Paciente

Idade: 45 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santiago/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santiago

Tecnologia 98960-A

CID: M32.1 - Lúpus eritematoso disseminado [sistêmico] com comprometimento de outros órgãos e sistemas

Diagnóstico: Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: LEFLUNOMIDA

Via de administração: VO

Posologia: leflunomida 20 mg, 1 comprimido, via oral, uso contínuo

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: LEFLUNOMIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para tratamento do LES estão disponíveis os medicamentos cloroquina, hidroxicloroquina, betametasona, dexametasona, metilprednisolona, prednisona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato, talidomida. Especificamente para o tratamento das manifestações articulares do LES, o PCDT coloca que este geralmente é feito com AINES, antimaláricos ou glicocorticoides. Nos casos refratários, pode-se optar por metotrexato (1).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: LEFLUNOMIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: LEFLUNOMIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: LEFLUNOMIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A leflunomida é um imunossupressor que inibe a proliferação de células T e células B por meio da inibição da enzima chave na síntese de pirimidina - diidroorotato desidrogenase (DHODH), levando a uma diminuição na síntese de DNA e RNA e proliferação celular (3).
Uma revisão sistemática da literatura, publicada em 2013, avaliou a eficácia e segurança de imunossupressores não biológicos no tratamento do LES sem acometimento renal (4). Os critérios de seleção foram estudos incluindo pacientes adultos com LES, uma intervenção de tratamento com imunossupressores não biológicos, placebo ou grupo comparador ativo, e medidas de resultados que avaliam a eficácia e/ou segurança. No total, 158 dos 2.827 artigos inicialmente encontrados foram selecionados para revisão detalhada; 65 estudos preencheram os critérios pré-determinados. No geral, os estudos foram de baixa qualidade, com apenas 11 ensaios clínicos randomizados (RCTs). Especificamente sobre a leflunomida, somente dois estudos avaliaram a eficácia e/ou segurança deste medicamento; um ECR duplo-cego, controlado por placebo e um estudo de coorte. O ECR incluiu 12 pacientes com LES em atividade leve a moderada (Índice de Atividade da Doença de Lúpus Eritematoso Sistêmico - SLEDAI - maior ou igual a 6 e em tratamento com prednisolona < 0,5 mg/kg/dia) e teve duração de 24 semanas. Seis foram randomizados para receber leflunomida oral e 6 receberam placebo. A redução do escore SLEDAI da linha de base para 24 semanas foi significativamente maior no grupo leflunomida do que no grupo placebo (5). O estudo de coorte avaliou retrospectivamente a eficácia e segurança da leflunomida (100 mg/dia por 3 dias, seguido de 20 mg/dia) em 18 pacientes ambulatoriais com LES (6). Após 2 a 3 meses de terapia, a maioria dos pacientes apresentou melhora subjetiva e pontuações significativamente mais baixas no SLEDAI. Os autores concluíram que havia muito pouca evidência para o uso de leflunamida em LES não renal, uma vez que o único ECR duplo-cego controlado por placebo incluiu apenas 6 pacientes tratados com este medicamento (4).
Posteriormente, em 2017, foi publicado um segundo ensaio clínico randomizado sobre o tema. Neste estudo, 60 pacientes com LES foram randomizados para receber ciclofosfamida ou leflunomida, respectivamente. O número de articulações dolorosas, índice de sensibilidade articular, índice de edema articular e velocidade de hemossedimentação dos pacientes antes e após o tratamento foram avaliados, e o sangue periférico foi coletado dos pacientes dos dois grupos; as células mononucleares do sangue periférico foram extraídas. Após o tratamento, observou-se melhora dos sinais e sintomas em ambos os grupos. As comparações das alterações nas funções articulares e taxas de hemossedimentação entre o grupo ciclofosfamida e o grupo leflunomida após terapia medicamentosa mostraram efeito superior no grupo leflunomida (P<0,05). Houve ainda, efeito superior sobre desfechos que avaliaram a função de

células de defesa no grupo leflunomida, demonstrando um possível efeito imunomodulador maior deste medicamento.
Há, ainda, estudos que avaliaram o uso da leflunomida em pacientes com LES e acometimento renal. De forma geral, esses estudos demonstraram benefício do medicamento, comparável a outros imunossupressores (8,9).
A leflunomida é produzida por diversas indústrias farmacêuticas. Em consulta à tabela CMED em setembro de 2022 e com os dados da prescrição médica juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima.
Não encontramos estudos de avaliação econômica do uso desta tecnologia no cenário clínico em questão. Também não há avaliação da agência nacional (CONITEC) ou de agências internacionais (NICE e CADTH).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: controle da doença superior ao placebo e comparável ou levemente superior a alternativas de tratamento ativo.

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

Conclusão

Tecnologia: LEFLUNOMIDA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Ainda que a evidência científica do uso de leflunomida no tratamento do LES seja incipiente (apenas dois ensaios clínicos randomizados), esta aponta para um possível benefício em relação ao uso de placebo e até de outros imunossupressores.
Ademais, segundo os laudos médicos juntados ao processo, a paciente já esgotou as alternativas disponíveis no sistema de saúde, configurando quadro refratário. Além disso, a leflunamida está disponível para outras doenças autoimunes com acometimento articular (atrite reumatoide e atrite psoriática) que compartilham de substrato fisiopatológico com o acometimento articular do LES.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1 - BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Lúpus eritematoso sistêmico. Portaria SAS/MS nº 100, de 7 de fevereiro de 2013, retificada em 22 de março de 2013. Disponível em https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2013/lupus-eritematoso-sistemico-pcdt.pdf
2 - Schur PH, Wallace DJ. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. Waltham (MA): UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/musculoskeletal-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus?search=lupus%20artrite&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2
3 - Wu GC, Xu XD, Huang Q, Wu H. Leflunomide: friend or foe for systemic lupus erythematosus? Rheumatol Int. 2013 Feb;33(2):273-6.
4 - Pego-Reigosa JM, Cobo-Ibáñez T, Calvo-Alén J, Loza-Santamaría E, Rahman A, Muñoz-Fernández S, Rúa-Figueroa Í. Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the

treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013 Nov;65(11):1775-85.
5 - Tam LS, Li EK, Wong CK, Lam CW, Szeto CC. Double-blind,randomized, placebo-controlled pilot study of leflunomide insystemic lupus erythematosus. Lupus 2004;13:601– 4.
6 - Remer CF, Weisman MH, Wallace DJ. Benefits of leflunomidein systemic lupus erythematosus: a pilot observational study.Lupus 2001;10:480 –3.
7 - Zhou QS, Hu J, Hu H. Analysis of changes in joint function and peripheral blood mononuclear cells in patients with systemic lupus erythematosus and intervention effects of different drugs. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017 Oct;21(19):4423-4430.
8 - Tam LS, Li EK, Wong CK, Lam CW, Li WC, Szeto CC. Safety and efficacy of leflunomide in the treatment of lupus nephritis refractory or intolerant to traditional immunosuppressive therapy: an open label trial. Ann Rheum Dis. 2006 Mar;65(3):417-8.
9 - Zhang M, Qi C, Zha Y, Chen J, Luo P, Wang L, Sun Z, Wan J, Xing C, Wang S, Jiang G, Sun M, Chen Q, Chen J, Li D, Guan T, Ni Z. Leflunomide versus cyclophosphamide in the induction treatment of proliferative lupus nephritis in Chinese patients: a randomized trial. Clin Rheumatol. 2019 Mar;38(3):859-867.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de lupus eritematoso sistêmico. Para tratamento das manifestações articulares há relato de uso prévio de hidroxicloroquina, metotrexate, sulfassalazina, azatioprina, ciclofosfamida e corticoides por via oral e endovenosa. Estes tratamentos foram suspensos ou por ausência de resposta adequada ou por toxicidade. Neste contexto, pleiteia o tratamento com leflunomida.
Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação em diversos órgãos e dano tecidual. Sua etiologia permanece ainda pouco conhecida, porém sabe-se da importante participação de fatores hormonais, ambientais, genéticos e imunológicos para o surgimento da doença. As características clínicas são polimórficas, e a evolução costuma ser crônica, com períodos de exacerbação e remissão. A doença pode cursar com sintomas constitucionais, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite (1). Manifestações articulares (artrite e artralgias) são observadas em até 95% dos pacientes com LES (2).
O tratamento das manifestações articulares do LES geralmente é feito com anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), antimaláricos (como hidroxicloroquina) e corticosteróides (como a prednisona). Nos casos refratários, pode-se optar por metotrexato (1). Outras opções são a leflunomida e a azatioprina (2).

Tecnologia 98960-B

CID: M79.7 - Fibromialgia

Diagnóstico: Fibromialgia

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: LEFLUNOMIDA

Via de administração: VO

Posologia: leflunomida 150 mg, 1 cp/dia

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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: LEFLUNOMIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para o tratamento de fibromialgia têm-se amitriptilina, fluoxetina, carbamazepina, nortriptilina e gabapentina, além de ciclobenzaprina e outras opções analgésicas como codeína. Há também agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina (6).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: LEFLUNOMIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: LEFLUNOMIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: LEFLUNOMIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A pregabalina atua como um neuromodulador, conectando-se a canais de cálcio localizados em inúmeras regiões do cérebro e da medula espinhal. Dessa forma, inibe a liberação de neurotransmissores excitatórios que são importantes na produção e transmissão de estímulos dolorosos. A pregabalina, foi sintetizada como um análogo lipofílico do ácido gama aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC), de forma a facilitar sua difusão, através da barreira hematoencefálica, ao SNC (7,8). A dose terapêutica para o tratamento da dor fibromiálgica varia entre 300 a 600mg/dia (6).
Em revisão sistemática do grupo Cochrane foram incluídos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, com duração mínima de duas semanas, avaliando o uso da pregabalina no tratamento de dor crônica neuropática (9). No total, foram incluídos 45 ensaios clínicos randomizados, totalizando 11.906 pacientes com neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética dolorosa ou dor neuropática mista. Considerando-se pacientes com dor neuropática central, a pregabalina mostrou-se mais eficaz do que o placebo, representado por um risco relativo de 1,6 (IC95% 1,3 a 2,0) para o desfecho redução de 30% da dor e 1,7 (IC95% 1,2 a 2,3) para redução de 50% da dor. Sonolência (32%) e tontura (23%) foram os eventos adversos mais pronunciados.
Revisão sistemática que incluiu ensaios clínicos que avaliaram a efetividade e segurança da pregabalina ou gabapentina versus placebo no tratamento da fibromialgia, não encontrou diferença na magnitude da proporção de pacientes que se beneficiaram com o uso dos diferentes fármacos para o desfecho fadiga, humor deprimido ou ansiedade (10). Para os desfechos dor, sono e qualidade de vida, a magnitude do benefício do uso da pregabalina foi marginalmente superior, reduzindo aproximadamente um ponto na escala de dor com 11 pontos na comparação com gabapentina. Em relação à segurança da pregabalina versus placebo, o número necessário para causar dano (NNH), calculado considerando os pacientes que abandonaram o tratamento com pregabalina por eventos adversos foi de 9,5, variando

entre 7,6 e 12,8. Os eventos adversos que levaram ao abandono incluem tontura, sonolência, aumento de peso e piora no desempenho cognitivo.
Uma segunda revisão sistemática que avaliou a eficácia de diferentes tratamentos farmacológicos no manejo da dor fibromiálgica, incluindo gabapentina e pregabalina, quando considerado como desfecho a redução de 30% do sintoma dor, não foi observada diferença estatística entre os tratamentos, com risco relativo de 1,21 (IC95% 0,79 a 1,81) se considerada pregabalina 300 mg/dia, e 1,06 (IC95% 0,69 a 1,61) se considerada pregabalina 450 mg/dia (11). Ainda, foi avaliada diferença no risco de descontinuidade do tratamento como consequência dos eventos adversos. Para este desfecho o risco relativo da comparação entre as duas alternativas terapêuticas também não mostrou diferença, sendo estimado em 1,03 (IC95% 0,51 a 1,91) se considerada pregabalina 300 mg/dia, e 0,79 (IC95% 0,40 a 1,43) se considerada pregabalina 450 mg/dia. Ou seja, não foi identificada diferença em relação à alternativa disponível no sistema público.
Por fim, em metanálise executada pelo governo canandese, encontrou-se para o desfecho redução de 50% do sintoma dor, NNT de 3,9 para antidepressivos tricíclicos, de 4,6 para anticonvulsivantes (classe na qual está a pregabalina) e 5,7 para ISRN (12). Cabe lembrar que quanto menor o NNT, maior o benefício. Ademais, as taxas de abandono devido a reações adversas foram equivalentes entre antidepressivos tricíclicos (12,3%), anticonvulsivantes (11,7%) e IRSN (12,0%).
Com base em consulta à tabela CMED em setembro de 2022 e nos dados informados pelo prescritor, foi elaborada a tabela acima.
Não foi encontrada análise de custo-efetividade adaptada ao contexto do SUS. Contudo, análise de custo-efetividade do governo canadense avaliou alternativas para manejo de dor crônica neuropática (pregabalina, gabapentina, amitriptilina, carbamazepina, tramadol e duloxetina) (13). O uso de antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) foi responsável pela resposta clínica mais significativa, seguidos por anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina) e, em último lugar, por inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (duloxetina). Em paralelo, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) mostraram-se menos custosos, seguidos pelos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (duloxetina) e, em último lugar, pelos anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina). Por fim, fez-se a especulação de que, se 1% da população canadense com dor neuropática (25,3 milhões de adultos) for elegível para tratamento farmacológico, o governo teria de fornecer medicamento a 250.000 pessoas. Caso metade delas de fato obtivesse tratamento fornecido pelo governo, antidepressivos tricíclicos representariam o gasto de $ 107 milhões por ano ao Canadá; inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (duloxetina) elevariam para $ 171 milhões os gastos anuais; e anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina), para $ 239 milhões.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: controle de sintomas equivalente à gabapentina, alternativa disponível no SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: LEFLUNOMIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O parecer desfavorável alicerça-se em dois pontos principais:

1- Apesar da pregabalina ser uma alternativa eficaz no manejo da dor fibromiálgica, a evidência científica disponível aponta para benefício no uso apenas quando é comparada a placebo. Não foi observado benefício clinicamente relevante quando comparada a tratamento ativo. De fato, através das comparações indiretas previamente descritas, percebe-se que os antidepressivos tricíclicos podem ser inclusive mais efetivos do que a pregabalina.
2- Mesmo que fosse comprovada a superioridade da pregabalina em relação às alternativas disponíveis no sistema público esse benefício deveria ser de grande magnitude para justificar seu custo elevado em relação às opções disponíveis no SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Pathogenesis of fibromyalgia [Internet]. Uptodate. 2019. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults
2. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Initial treatment of Fibromyalgia [Internet]. Uptodate. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults
3. Kia S, Choy E. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. Biomedicines. 2017;5(2):20.
4. Heymann RE, Paiva E dos S, Helfenstein Junior M, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR, et al. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. Rev Bras Reumatol. 2010;50(1):56–66.
5. Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, Turner J, Collinsworth G, Gettys TW, et al. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. Pharmacol Ther. 2001;92(2–3):179–212.
6. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos: venlafaxina para tratamento de depressão. [Internet]. 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Venlafaxina_Depressao_29setj2016.pdf
7. Feng MR, Turluck D, Burleigh J, Lister R, Fan C, Middlebrook A, et al. Brain microdialysis and PK/PD correlation of pregabalin in rats. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2001;26(1–2):123–8.
8. Attal N, Cruccu G, Baron R al, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010;17(9):1113-e88.
9. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2019;(1).
10. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin–a meta-analysis of randomized controlled trials. PAIN®. 2009;145(1–2):69–81.
11. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. Pain Pract. 2011;11(6):516–27.
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Overview of Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain [Internet]. 2009. Disponível em: https://www.cadth.ca/anticonvulsants-serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-and-tricyclic-antidepressants-0
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of

Neuropathic Pain: A Meta-Analysis and Economic Evaluation [Internet]. 2009. Disponível em: https://www.cadth.ca/anticonvulsants-serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-and-tricyclic-antidepressants-0

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudos médicos informando ser portadora de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) com síndrome de anticorpos antifosfolipídeos (SAAF) e fibromialgia. Este último diagnóstico foi feito por meio de avaliação clínica e está sendo pleiteado para tratamento o medicamento pregabalina. Segundo o laudo médico a paciente já utilizou os medicamentos amitriptilina, nortriptilina e duloxetina, porém se adaptou melhor ao tratamento com pregabalina. Não há maiores informações sobre a resposta ou tolerância dos medicamentos utilizados anteriormente.
A fibromialgia é caracterizada pela dor musculoesquelética crônica difusa de origem desconhecida (1). Costuma ser desencadeada por um conjunto de fatores físicos e emocionais. É comumente acompanhada por sintomas de fadiga, dificuldades cognitivas, transtornos do sono e sintomas psiquiátricos, em especial, depressão (1,2). Estima-se que a prevalência desta condição na América do Norte e Europa esteja entre 0,5 a 5,8%. Não há um diagnóstico objetivo para fibromialgia; este é realizado a partir de critérios de exclusão de condições análogas, como síndromes neurológicas e depressão. Tampouco há um consenso quanto ao seu tratamento, entretanto existem protocolos e diretrizes de associações nacionais e internacionais, embora nem sempre consoantes (3). O que se sabe é que seu tratamento requer uma abordagem multidisciplinar com a combinação de tratamentos não-farmacológicos e farmacológicos. O uso de medicamentos para a dor tem como objetivo controlar o sintoma, permitindo que o paciente possa desempenhar suas atividades do dia-a-dia com maior qualidade e, especialmente, que possa dedicar-se à prática de exercícios físicos, até então o tratamento mais eficaz para a condição (3,4).
Serotonina e noradrenalina são neurotransmissores conhecidos pela sua participação no mecanismo da dor crônica. Pacientes com fibromialgia têm baixa concentração de serotonina e triptofano, seu precursor, justificando o uso de medicamentos antidepressivos no manejo dos seus sintomas (5). Uma segunda alternativa terapêutica para o manejo da dor crônica são os anticonvulsivantes, com atividade no sistema GABA, cujo efeito analgésico está ligado à sua capacidade de se ligar a canais de cálcio dependentes de voltagem no sistema nervoso central, inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios que são importantes na produção e transmissão de estímulos dolorosos (3).

Tecnologia 98960-C

CID: D68.8 - Outros defeitos especificados da coagulação

Diagnóstico: síndrome do anticorpo antifosfolipídeo.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudos médicos, cópias 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: VO

Posologia: rivaroxabana 15 mg, 1 cp/dia

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RIVAROXABANA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: RIVAROXABANA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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 SAAF 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 SAAF 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 a 1233; P<0,01) do que no grupo varfarina (548 nmol/ L, IC95% 484 a 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 SAAF e que apresentavam alto risco de eventos tromboembólicos (conforme classificação de risco preconizada para SAAF) (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 SAAF 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; IC95% 2,3 a 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; IC95% 1,4 a 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 SAAF (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 SAAF 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 SAAF 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 SAAF 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).

A rivaroxabana é comercializada por diversas indústrias farmacêuticas e está disponível na forma farmacêutica de comprimidos revestidos nas concentrações de 10, 15 e 20 mg e com apresentação de caixas com 14, 28 e 42 comprimidos. Por consulta à tabela CMED em setembro de 2022 e com os dados de prescrição juntados ao processo foi elaborada a tabela acima.

Embora a CONITEC não tenha publicado nenhum relatório que inclua análise da rivaroxabana para a condição em questão, em 2016 a comissão avaliou o uso desta tecnologia versus a varfarina na prevenção do acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar. O relatório apresenta valor anual para o tratamento diário com varfarina, incluindo os custos dos exames de monitoramento, que devem ser realizados mensalmente, avaliado em R$ 80,15 (12). Mesmo não sendo uma avaliação feita na mesma condição clínica aqui estudada, o acompanhamento da anticoagulação em ambas as indicações é o mesmo e podemos transpor esses dados para a prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com SAAF. Ainda que ressalvadas as diferenças por inflação, observa-se marcante diferença ao valor estimado para o tratamento com varfarina e o custo anual apontado acima para o tratamento com a rivaroxabana.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda a rivaroxabana como opção de tratamento e prevenção da trombose venosa profunda e embolia pulmonar em

adultos, porém não aborda especificamente eventos secundários à SAAF. A agência também considerou a rivaroxabana custo-efetiva quando comparada à varfarina apontando para um valor incremental que varia entre 17 e 23 mil libras por QALY (32).
O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) recomendou o reembolso da rivaroxabana para o tratamento e prevenção do tromboembolismo venoso, incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar, por um período de seis meses, mas também não incluiu indicações específicas para SAAF. Para que seja recomendado o reembolso para tratamentos com prazo superior a seis meses, a agência ressalta a necessidade de desconto no preço da tecnologia (33).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: prevenção de novos eventos tromboembólicos, possivelmente de maneira inferior quando comparada com a prevenção realizada com varfarina.

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 SAAF. De fato, há indicação na literatura (estudo TRAPS e recomendações da EULAR) de que o uso deste medicamento em detrimento da varfarina pode levar a aumento das taxas de eventos trombóticos, em especial em pacientes de alto risco. Tendo em vista a história descrita nos laudos médicos anexados ao processo de diversos eventos tromboembólicos que a parte autora já sofreu, consideramos que esta deve ser considerada de alto risco.

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: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudos médicos informando ser portadora de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) com síndrome de anticorpos antifosfolipídeos (SAAF). Em decorrências destas doenças, apresenta eventos tromboembólicos recorrentes, sendo um destes um acidente vascular cerebral isquêmico em 2016. Para tratamento desta condição específica já fez uso de AAS, porém apresentou novos episódios de tromboembolismo durante o tratamento. Passou, então, a usar varfarina, porém é relatado episódios de sangramento (hematúria e gengivorragia) durante o uso deste segundo medicamento. Neste contexto, é pleiteado o uso de rivaroxabana para tratamento de SAAF.
A SAAF 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 SAAF 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 estes medicamentos demonstraram capacidade de redução de eventos tromboembólicos inclusive em indivíduos com SAF de alto risco (16). A prescrição indicada destes fármacos 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 (1,17-21).