

**Parecer técnico-científico: OLUMIANT®
(baricitinibe) no tratamento de pacientes com
artrite reumatoide ativa moderada a grave.**

Cliente: Lilly

Versão: 03 de julho de 2019

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

OLUMIANT® (BARICITINIBE) NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ATIVA MODERADA A GRAVE

Elaborado por Sense Company em suporte ao formulário de pedido de incorporação de OLUMIANT®, conforme solicitação da Lilly, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Julho de 2019.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

TÍTULO: OLUMIANT® (baricitinibe) no tratamento de pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave.

ÓRGÃO FINANCIADOR: Lilly.

AUTORES: Jéssica de Souza Corrêa¹, Laura Murta Amaral², Roberta Arinelli Fernandes³ e Camila Pepe Ribeiro de Souza⁴

REVISORES: Marcela Saturnino Caselato Vaz⁵, José Miguel do Nascimento Júnior⁶, Bruno Corona Prandi⁷

¹ Biomédica, analista de projetos pleno na SENSE Company;

² Biomédica, gerente de projetos na SENSE Company;

³ Médica, diretora médica na SENSE Company;

⁴ Engenheira, diretora na SENSE Company;

⁵ Médica, gerente médica da área de imunologia na Eli Lilly do Brasil;

⁶ Farmacêutico, gerente sênior de acesso público na Eli Lilly do Brasil.

⁷ Administrador, gerente estratégico de acesso da área de imunologia na Eli Lilly do Brasil.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

RESUMO EXECUTIVO

Resumo Executivo

Título/pergunta: Baricitinibe (OLUMIANT®) é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

Breve justificativa para a recomendação: A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica de natureza autoimune, que está associada a um grande fardo, inclusive econômico, para pacientes, suas famílias e para a sociedade. Atualmente, estão disponíveis diferentes alternativas terapêuticas para o tratamento da artrite reumatoide, porém estas podem apresentar limitações de eficácia e estar associadas a alta toxicidade. Considerando a complexidade da doença e a necessidade de novas opções terapêuticas foi oportuno o desenvolvimento de novas moléculas com diferentes mecanismos de ação, como as pequenas moléculas de administração oral que atuam na inibição das JAKs, como OLUMIANT® (baricitinibe), causando a modulação da ação não só de uma citocina, mas várias delas envolvidas diretamente na fisiopatogenia da artrite reumatoide. Além disso, OLUMIANT® (baricitinibe) foi a primeira molécula a demonstrar superioridade a anti-TNF associado ao metotrexato em desfechos de eficácia no seu programa de desenvolvimento clínico para o tratamento da artrite reumatoide, especificamente no estudo RA-BEAM, o qual será detalhado no presente documento.

População-alvo: Pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos.

Tecnologia: OLUMIANT® (baricitinibe) em monoterapia ou em associação ao metotrexato.

Comparadores: MMCDs biológicos (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe, abatacepte, rituximabe e tocilizumabe) e tofacitinibe.

Local de utilização da tecnologia: Não há restrições de uso em relação ao local permitido para administração do medicamento.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até fevereiro de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD. Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos quatro artigos que avaliaram a tecnologia, sendo uma revisão sistemática com meta-análise, um ECR de fase III (RA-BEAM), uma análise de PROs do estudo RA-BEAM e uma avaliação econômica.

O estudo RA-BEAM foi desenhado para a comparação de eficácia e segurança de baricitinibe *versus* placebo e *versus* adalimumabe (todos associados a metotrexato) em pacientes com artrite reumatoide falhados a metotrexato. Sua metodologia estatística previa para a avaliação *versus* comparador ativo a comprovação de não-inferioridade e em seguida superioridade, de acordo com os guias atuais e requerimentos regulatórios. Desta forma, conforme pré-especificado a comparação de baricitinibe *versus* adalimumabe para a resposta ACR20 na semana 12 comprovou não-inferioridade, e em seguida, demonstrou superioridade com $p=0,01$ para este desfecho. Outro desfecho pré-especificado que demonstrou superioridade de baricitinibe *versus* adalimumabe foi a redução no DAS28-PCR na semana 12. Baricitinibe ainda apresentou resultados estatisticamente superiores a adalimumabe em vários outros desfechos de eficácia avaliados no decorrer das 52 semanas do estudo e apresentou perfil de segurança similar ao observado com adalimumabe. A avaliação de PROs do estudo RA-BEAM indicou

que pacientes tratados com baricitinibe apresentaram melhoras estatisticamente significativas quando comparados aos pacientes em uso de placebo ou adalimumabe na maioria dos desfechos, incluindo função física, dor, fadiga, duração e gravidade da rigidez matinal e QVRS. Baricitinibe apresentou rápido início de ação, demonstrando melhoras estatisticamente significativas *versus* placebo e adalimumabe, já nas primeiras semanas de tratamento para diversos desfechos, além disso esses benefícios/diferenças significativas foram mantidos até a semana 52 para diversos desfechos como avaliação da função física, dor e QVRS, por exemplo. Ainda, em uma meta-análise em rede Bayesiana, baricitinibe, em associação com metotrexato, foi a intervenção com maior chance de melhor eficácia para o tratamento da artrite reumatoide ativa, após resposta inadequada ao tratamento com MMCDs ou biológicos, não sendo associado a risco significativo de ocorrência de EASs, quando comparado a adalimumabe + metotrexato e também ao tofacitinibe 5 mg + metotrexato.

Considerando o posicionamento atual dos MMCDs biológicos e tofacitinibe, julgou-se necessária a descrição do estudo RA-BEACON (*versus* placebo) como uma evidência adicional. De acordo com os resultados, em pacientes com artrite reumatoide com resposta inadequada aos MMCDs biológicos, a dose diária de 4 mg de baricitinibe foi associada com melhoras clínicas significativas quando comparado com o placebo (taxa de resposta ACR20 na semana 12 [desfecho primário]: 55% para baricitinibe 4 mg *versus* 27% para placebo; $p < 0,001$).

Qualidade da evidência:

Desfecho	Classificação
ACR20	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
DAS28	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
SDAI	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
ACR50	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
ACR70	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
HAQ-DI	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
PRO	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Síntese de informações econômicas:

Considerando a somatória do custo de indução e de manutenção, observa-se que baricitinibe tem custo inferior ao abatacepte, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe e tocilizumabe. Os resultados também indicam que o baricitinibe apresenta um custo equivalente ao adalimumabe, e um custo superior quando comparado a certolizumabe pegol e tofacitinibe. A inclusão do baricitinibe resultaria em uma economia de R\$ 5.591.594 milhões após o primeiro ano de incorporação, chegando a R\$ 46,4 milhões no quinto ano e um acumulado de R\$ 135 milhões em cinco anos. Esta economia pode chegar a R\$160 milhões se incluirmos os benefícios econômicos de baricitinibe em comparação aos demais medicamentos biológicos relacionados a ausência de necessidade de cuidados especiais de armazenamento (cadeia fria) e de desperdício associado a administração de medicações não orais. Adicionalmente, esta economia pode chegar em até R\$245 milhões se a participação de mercado de baricitinibe começar em 5% e chegar em 20% após 5 anos de incorporação.

Conclui-se que a incorporação de baricitinibe proporcionará economia ao orçamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, visto o seu custo estar em paridade ao custo de adalimumabe, MMCD biológico ofertado pelo SUS na indicação de artrite reumatoide para o maior número de pacientes, contra o qual baricitinibe demonstrou eficácia superior no ACR20 nas semanas 24 e 52, ACR50 nas semanas 12 e 52, ACR70 nas semanas 12 e 24, DAS28-PCR nas semanas 24 e 52, e HAQ-DI nas semanas 12, 24 e 52. Também apresentou um custo mais baixo comparado ao etanercepte, segundo MMCD biológico mais disponibilizado pelo SUS para esta indicação terapêutica.

SUMÁRIO

SUMÁRIO	6
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	9
LISTA DE TABELAS.....	11
LISTA DE FIGURAS.....	13
1 CONTEXTO	14
1.1 Objetivo do parecer.....	14
1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico.....	14
2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	16
2.1 Visão geral da doença.....	16
2.2 Epidemiologia	18
2.3 Fatores de risco	18
2.4 Fisiopatologia	19
2.4.1 Janus quinase (JAK)	20
2.5 Manifestações clínicas.....	22
2.6 Diagnóstico	24
2.6.1 Classificação.....	25
2.6.2 Classificação da atividade da doença	27
2.7 Tratamento.....	29
2.8 Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)	34
2.9 Impacto econômico.....	35
2.10 Necessidades médicas não atendidas	36
3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	39
3.1 Indicação.....	39
3.2 Posologia e modo de administração	39
3.3 Mecanismo de ação.....	40
3.4 Propriedades farmacocinéticas	41
3.5 Preço do medicamento	41
3.6 Posicionamento do medicamento do mercado atual	42
4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS.....	44
MMCDs biológicos anti-TNF	44
MMCDs biológicos não anti-TNF	44

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Tofacitinibe.....	44
5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	46
5.1 Questão do Estudo	46
5.1.1 Intervenção.....	46
5.1.2 População	46
5.1.3 Comparação.....	47
5.2 Estratégia de busca.....	47
5.2.1 Fontes de dados	47
5.2.2 Vocabulário controlado	47
5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	51
5.4 Critérios de qualidade	52
5.4.1 Avaliação crítica	52
5.4.2 Qualidade da evidência	52
5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	54
5.5.1 Seleção dos artigos	54
5.5.2 Descrição dos estudos selecionados	55
5.5.3. Análise da qualidade da evidência	78
5.5.4 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos 80	
5.6 Resultados da busca realizada (econômico)	84
5.6.1 Seleção dos artigos	84
5.6.2 Descrição dos estudos selecionados	85
5.7 Outras evidências científicas	88
6 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS.....	112
7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	113
7.1 Objetivo	113
7.2 Metodologia	113
7.2.1 População-alvo	115
7.2.2 Perspectiva	115
7.2.3 Comparadores	115
7.2.4 Custos	115
7.2.4.1 Posologia dos medicamentos.....	116
7.2.4.2 Número de doses no ano de indução e de manutenção de tratamento (52 semanas)	
116	

7.2.4.3	Custos unitário e de tratamento	117
7.2.5	Eficácia.....	118
7.3	Resultado.....	119
8	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	121
8.1	Objetivo	121
8.2	População elegível.....	121
8.3	Participação de mercado.....	123
8.4	Resultado.....	126
8.5	Análise de cenário	128
8.6	Resumo dos resultados de impacto orçamentário	130
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	131
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	135
	ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO OLUMIANT® E BULA DE OLUMIANT®	146
	ANEXO 2. PREÇO– OLUMIANT®.....	147
	ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	148
	ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	149
	ANEXO 5. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>	153
	ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS	154
	ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	155

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Score</i>
DAS28	<i>Disease Activity Score – 28 joints</i>
EA	Evento adverso
EA sério	Evento adverso sério
ECR	Estudo clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FR	Fator reumatoide
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HLA	Antígeno leucocitário humano
ICAD	Índice composto de atividade da doença
IgG	Imunoglobulina G
IL-6	Interleucina 6
JAK	Janus quinase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
MMCD	Medicamentos modificadores do curso da doença
MMP	Metaloproteinase
MTX	Metotrexato
NNT	Número necessário para tratar
OAT3	Transportador-3 de ânions orgânicos
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Proteína C reativa
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde

- RS** Revisão sistemática
- SDAI** *Simplified Disease Activity Score*
- STAT** Transdutor de sinais e ativador de transcrição
- SUS** Sistema Único de Saúde
- TNF** Fator de necrose tumoral
- VHS** Velocidade de hemossedimentação

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação ARC/EULAR da artrite reumatoide. Aletaha, 2010. (6).....	26
Tabela 2. Classificação ARC da artrite reumatoide de 1987, revisada. Hochberg, 1992. (45)	27
Tabela 3. Escores utilizados para avaliação da atividade da doença. Ministério da Saúde 2017. (6)	28
Tabela 4. Medicamentos recomendados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para tratamento da artrite reumatoide. Ministério da Saúde, 2017. (5)	31
Tabela 5. Características de OLUMIANT® (baricitinibe). Bula, 2018. (60).....	39
Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.....	46
Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.	48
Tabela 8. Estratégias de busca.	50
Tabela 9. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	55
Tabela 10. Variação da média dos mínimos quadrados no <i>baseline</i> na semana 12 e 52 para os PROs. Adaptado de Keystone 2017. (67).....	66
Tabela 11. Valores do <i>baseline</i> e média dos mínimos quadrados a partir do <i>baseline</i> nas semanas 12 e 52 para os escores dos domínios de SF-36. Adaptado de Keystone 2017. (67).....	68
Tabela 12. Ensaios clínicos randomizados mais relevantes para avaliação de eficácia e segurança de baricitinibe.....	73
Tabela 13. Classificação da qualidade da evidência.....	79
Tabela 14. Estudos incluídos para a análise.	80
Tabela 15. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. ..	84
Tabela 16. Análise de sensibilidade para o custo de administração e monitoramento de baricitinibe e adalimumabe. Ravasio 2018. (91)	86
Tabela 17. Variáveis de segurança de interesse especial. Smolen, 2018. (92)	90
Tabela 18. Eventos adversos em detalhes. Smolen, 2018. (92).....	94
Tabela 19. Análise de segurança. Genovese, 2018. (93)	100
Tabela 20. Análise de segurança. Genovese, 2019. (94)	103
Tabela 21. Variação da média dos mínimos quadrados no <i>baseline</i> na semana 12 e 24 para os PROs. Adaptado de Emery 2017. (96)	109
Tabela 22. Número de doses no ano de indução e de manutenção de tratamento (52 semanas).	117
Tabela 23. Preço unitário de medicamentos.	118

Tabela 24. ACR50 na semana 52.	118
Tabela 25. Custo anual de indução e de manutenção de tratamento.	119
Tabela 26. Custo por respondedor baricitinibe <i>versus</i> adalimumabe.	120
Tabela 27. Projeção da população elegível.	122
Tabela 28. Participação de mercado (dado referente ao período de março de 2019).	123
Tabela 29. Participação de mercado: Cenário Atual (sem a incorporação de baricitinibe).	125
Tabela 30. Participação de mercado: Cenário Projetado (com a incorporação de baricitinibe).	125
Tabela 31. Impacto orçamentário.	126
Tabela 32. Economia esperada em 5 anos para um cenário alternativo de participação de mercado de baricitinibe.	127
Tabela 33. Custo anual, incluindo custo de cadeia fria e desperdício, para cada medicamento (52 semanas)	128
Tabela 34. Economia esperada após a incorporação de baricitinibe, incluindo custo com cadeia fria e desperdício, para uma participação de mercado de baricitinibe crescendo de 2% a 15%.	129
Tabela 35. Economia esperada após a incorporação de baricitinibe, incluindo custo com cadeia fria e desperdício, para uma participação de mercado de baricitinibe crescendo de 5% a 20%.	129
Tabela 36. Resumo da economia esperada em 5 anos após a incorporação de baricitinibe para os 4 cenários avaliados.	130

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Homo e heterodímeros de JAK medeiam a sinalização de citocinas por meio de diferentes transdutores STAT. (34,35)	21
Figura 2. Via de sinalização JAK/STAT. Santos 2017. (36)	22
Figura 3. Algoritmo de recomendação de tratamento de artrite reumatoide. EULAR, 2017. (62)	43
Figura 4. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde 2014. (66)	53
Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	54
Figura 6. Resposta ACR20 por grupo de tratamento. Taylor 2017. (12)	58
Figura 7. DAS28-PCR por grupo de tratamento. Taylor 2017. (12)	59
Figura 8. HAQ-DI por grupo de tratamento. Taylor 2017. (12)	60
Figura 9. SDAI por grupo de tratamento. Taylor 2017. (12).....	60
Figura 10. Inibição da progressão radiológica do dano estrutural das articulações na semana 24. Taylor 2017. (12)	61
Figura 11. Resposta ACR70 por grupo de tratamento. Taylor 2017. (12)	62
Figura 12. DAS28-CRP/DAS28-VHS, SDAI e CDAI por grupo de tratamento. Taylor 2017. (12) ..	63
Figura 13. HAQ-DI MCID por grupo de tratamento. Taylor 2017. (12)	63
Figura 14. Resultados da análise em rede de eficácia (resposta ACR20) comparando os efeitos de todos os tratamentos, incluindo <i>odds ratio</i> e IC 95%.* Bae 2018. (68)	71
Figura 15. Desfecho primário de eficácia. Adaptado de Genovese, 2016. (70)	75
Figura 16. Percentual de pacientes que alcançaram ACR50 (A) e ACR70 (B) ao longo de 24 semanas. Adaptado de Genovese, 2016. (70).....	76
Figura 17. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.	84
Figura 18. Custo médio por NNT de acordo com as respostas ACR. Ravasio 2018. (91)	86
Figura 19. Impacto orçamentário.....	127

1 CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Baricitinibe (OLUMIANT®) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Artrite reumatoide:

Tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs) não biológicos e biológicos.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e desenvolver uma análise econômica de baricitinibe (OLUMIANT®) no tratamento de pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs) não biológicos e biológicos.

1.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica de natureza autoimune, que está associada a um grande fardo econômico para pacientes, suas famílias e para a sociedade. (1)

Atualmente, estão disponíveis diferentes alternativas terapêuticas para o tratamento da artrite reumatoide, porém estas podem apresentar limitações de eficácia e estão associadas a alta toxicidade. (2,3) O tratamento de pacientes com artrite reumatoide deve ser iniciado com o uso de MMCDs sintéticos, como o metotrexato (MTX), o principal agente dentro dessa categoria. (4–6) Porém, observou-se que uma grande proporção de pacientes não alcança remissão ou baixa atividade da doença, ou ainda tem intolerância ao tratamento, com o uso de MTX. (7,8)

Com a introdução do tratamento da doença por meio de MMCDs biológicos (como agentes anti-TNF, inibidores de interleucina [IL-6] e terapias alvo de células B e T) pacientes que não respondem ao tratamento inicial da doença obtiveram novas alternativas terapêuticas. Porém, ainda são observados desafios, especialmente em relação à inconveniência para administração desses medicamentos (intravenosos e subcutâneos), perda de eficácia ao longo do tempo em

alguns pacientes, e toxicidade significativa. (2–4) Dados da literatura apontam uma taxa de descontinuação de 22% em um ano para MMCDs biológicos (incluindo agentes anti-TNF e não anti-TNF). (9) A avaliação das causas de descontinuação indica que aproximadamente 10% ocorrem devido a eventos adversos (EAs) e 14% devido à falta de eficácia. (9) Em um estudo brasileiro, em um período médio de oito anos, 55 pacientes (59%) necessitaram de pelo menos uma troca de terapia, totalizando ao final do acompanhamento 99 trocas entre agentes biológicos. Dentre essas trocas, 26% foram devido à falta de eficácia inicial (falência primária), 43% devido à perda de eficácia ao longo do tempo (falência secundária) e 31% devido a EAs. (10)

Considerando a complexidade da doença, a limitação das alternativas disponíveis, e a ausência de opções efetivas para o cuidado em longo prazo de todos os pacientes, fez-se necessário o desenvolvimento de novas moléculas com novos mecanismos de ação, como as pequenas moléculas de administração oral que atuam como inibidores das Janus quinase (JAK), como OLUMIANT® (baricitinibe), causando a modulação da ação não só de uma citocina, mas várias delas envolvidas diretamente na fisiopatogenia da artrite reumatoide. (4)

OLUMIANT® (baricitinibe) é um inibidor seletivo e reversível das JAK 1 e 2, que apresentou resultados positivos em estudos pré-clínicos e clínicos de fase I, II e fase III. (11) No estudo clínico de fase III RA-BEAM (12), a eficácia clínica de baricitinibe foi confirmada na avaliação de pacientes com artrite reumatoide ativa e resposta inadequada ao MTX, na comparação *versus* placebo e *versus* adalimumabe. Os resultados mostraram que, comparado ao adalimumabe + MTX, baricitinibe + MTX apresentou resultados significativamente superiores para avaliação dos desfechos pré-especificados de resposta ACR 20 (melhora de 20% de acordo com o critério do American College of Rheumatology) e DAS-28 (score de atividade de doença) na semana 12, sendo a primeira molécula (e única aprovada atualmente) a comprovar superioridade a este comparador amplamente utilizado. (12)

Neste contexto, este documento visa fornecer evidências necessárias que suportem a incorporação de OLUMIANT® (baricitinibe) ao rol de medicamentos dispensados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), possibilitando complementar o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs) não biológicos e biológicos.

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica de natureza imunomediada, associada a fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. A combinação destes fatores propulsiona uma cascata inflamatória que afeta as membranas sinoviais, gerando artrite de caráter crônico e destrutivo em pequenas e grandes articulações, além de manifestações extra-articulares. Se não tratada, a doença pode causar danos irreversíveis e perda de capacidade funcional. (2) Ainda, a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes é profundamente afetada pela doença, sendo esta associada a uma redução na função física e saúde global, além do aumento de fadiga e dor corporal. (13)

Estima-se que a prevalência global da artrite reumatoide esteja entre 0,5% e 1,0% nos países ocidentais. (2) No território brasileiro, a prevalência da doença é de 0,46%, o que corresponde a aproximadamente um milhão de pessoas afetadas. Esta estimativa pode variar entre 0,2% e 1% nas macrorregiões do país, ocorrendo predominantemente em mulheres entre a quarta e sexta décadas de vida (faixa etária produtiva). (6) No geral, as mulheres apresentam risco de duas a três vezes maior de desenvolverem artrite reumatoide, quando comparadas aos homens. (2)

O antígeno leucocitário humano (HLA) é considerado o principal fator genético no desenvolvimento da doença, onde os principais alelos associados encontram-se no locus *HLA-DRB1*. (5,14) Contudo, foram identificados diversos outros *loci* envolvidos na patogênese da artrite reumatoide, majoritariamente relacionados a vias imunológicas e inflamatórias. Fatores epigenéticos, tabagismo, inalação de sílica e alterações da microbiota intestinal também podem estar associados. (2)

A deterioração das articulações é resultado da interação entre células residentes e células da imunidade inata e adaptativa. Diversas moléculas influenciam o curso da doença, como mediadores solúveis da inflamação, auto-anticorpos, moléculas de adesão e vias de transdução de sinais. (14) Tradicionalmente, a artrite reumatoide é caracterizada pela presença de um auto-anticorpo anti-imunoglobulina G (IgG) também chamado de fator reumatoide (FR), e anticorpos anti peptídeos citrulinados cíclicos (CCPs). (2)

As manifestações mais comuns decorrem da artrite, associada a inchaço, dor e vermelhidão nas articulações. (2) Sem tratamento adequado, o curso da doença é progressivo, levando a deformidades que resultam da deterioração dos tendões e articulações. Entre os achados tardios mais característicos, podem-se identificar desvios e deformidades nos dedos, pescoço, mãos, joelhos, tornozelos, pés e coluna cervical, além de diversas manifestações extra-articulares. Quando sintomas neurológicos surgem, como parestesias periféricas ou perda do controle esfinteriano, a mortalidade é de 50% em um ano. (5)

A suspeita clínica pode ser confirmada por achados de imagem. Avaliações complementares, como titulações de anticorpos FR e anti-CCP, também têm importância diagnóstica e prognóstica. (6) O diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento são fundamentais para o controle da atividade da doença, lesão articular e prevenção da incapacidade funcional, além de promover a melhora da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e redução das taxas de mortalidade. (15)

O objetivo do tratamento da artrite reumatoide é o alcance da remissão ou redução da atividade da doença por meio da prevenção da inflamação, progressão do dano articular e incapacidade. (11) Os avanços no tratamento das doenças imunomediadas melhoraram consideravelmente o prognóstico de pacientes com artrite reumatoide e, apesar de ainda não haver cura, a remissão da doença passou a ser um objetivo atingível. (2) Apesar deste grande progresso ainda estão presentes necessidades não atendidas para inúmeros pacientes em diferentes momentos de suas trajetórias de vida com artrite reumatoide.

Atualmente, o tratamento medicamentoso inclui a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticoides, MMCDs sintéticos (MTX, sulfassalazina e leflunomida), MMCDs biológicos (incluindo agentes anti-TNF como adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe e golimumabe e medicamentos não-TNF como abatacepte, rituximabe e tocilizumabe), MMCDs sintéticos-alvo (tofacitinibe) e imunossupressores. (6)

MMCD sintético-alvo, como baricitinibe, consistem em pequenas moléculas que atuam como inibidores das enzimas JAK. Seu mecanismo de ação tem como base a ligação e inibição de componentes da cascata de sinalização inflamatória intracelular. Atualmente, estes agentes são considerados como importantes alternativas à terapia com MMCDs biológicos. (16)

2.2 Epidemiologia

Estima-se que a artrite reumatoide tenha prevalência entre 0,5% a 1,0% nos países ocidentais (caucasianos), podendo variar entre diferentes etnias e regiões. (2) Apesar de acometer pacientes de todas as idades e grupos étnicos, a doença é mais comum entre as mulheres e a prevalência aumenta conforme a idade. (17)

No Brasil, um estudo realizado em 2004 mostrou uma prevalência de 0,46% no país, o que corresponde a quase um milhão de pessoas acometidas pela doença. (18) Este estudo corrobora com dados de um estudo multicêntrico conduzido em 1993, que verificou a ocorrência da doença predominantemente em mulheres entre a quarta e sexta décadas de vida, e uma prevalência em adultos que variou entre regiões. (19)

2.3 Fatores de risco

Diversos fatores de risco estão associados com o desenvolvimento da artrite reumatoide, incluindo fatores genéticos, sexo feminino e fatores ambientais. (2)

Com relação ao componente genético, o *loci* do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), também conhecido como HLA, de classe II, que codifica moléculas de MHC que podem apresentar o epítipo compartilhado, apresentam uma forte associação com a doença. Estima-se que este é responsável por aproximadamente 40% dos casos relacionados a hereditabilidade. Com relação ao epítipo compartilhado, este é um aminoácido específico comumente codificado por alguns alelos do *locus HLA-DR*, especialmente *HLA-DRB1*01* e *HLA-DRB1*04*. A contribuição desses alelos para a variância genética foi estimada em apenas 11%. A diferença entre os dois resultados pode ser explicada pelo fato da susceptibilidade à artrite reumatoide possivelmente estar associada a alelos de proteção, além do epítipo compartilhado. (2,16) Destaca-se ainda que outros *loci* também foram identificados como fatores de risco genético mais fracos, sendo a maioria envolvidos em vias imunológicas e inflamatórias. Estudos genômicos estimaram que, aproximadamente, 100 *loci* apresentam variantes de susceptibilidade associados à doença. (2,20) Destaca-se que muitas das proteínas codificadas por esses genes podem ser potenciais alvos de agentes terapêuticos. (2)

Fatores epigenéticos também podem contribuir para o desenvolvimento da artrite reumatoide, como metilação do DNA e acetilação de histonas. (2) Como fatores ambientais destacam-se

tabagismo, exposição à sílica, agentes infecciosos, deficiência de vitamina D, obesidade e variações na microbiota oral e intestinal. (2)

2.4 Fisiopatologia

As alterações inflamatórias que causam a degradação sinovial observada na artrite reumatoide decorrem principalmente da ação do FR e anti-CCPs, que atuam, respectivamente, contra IgGs próprias e proteínas citrulinadas. (2) A produção destes componentes é potencializada por fatores genéticos e ambientais, capazes de causar modificações pós-traducionais (como citrulinização, acetilação e carbamilação) em diversas proteínas, como histonas e proteínas da matriz. (21,22) Adicionalmente, a presença de auto-anticorpos está associada ao desenvolvimento mais agressivo da doença e a um pior prognóstico (taxas de remissão reduzidas). (22)

Os linfócitos T desempenham papel central na patogenia da artrite reumatoide. As células apresentadoras de antígenos (APCs) por meio do MHC classe II apresentam os peptídeos antigênicos aos receptores dos linfócitos T CD4+. Após o reconhecimento do peptídeo, ocorre a interação entre as moléculas de superfície CD-28, presentes no linfócito T, e o dímero CD-80/CD-86, presente na APC, promovendo a proliferação. A diferenciação das células T CD4+ *naive* em células Th1 é regulada pela citocina IL-12. (23)

Kim *et al.*, 2000 (24), identificaram níveis elevados de IL-12 no soro e fluido sinovial de uma porção substancial de pacientes, correlacionando com a gravidade da doença. Dessa forma, os linfócitos Th1 contribuem para a patogênese da artrite reumatoide.

Ainda, as células Th17 representam um novo subtipo de linfócitos T importante na fisiopatologia da doença. Seu mecanismo de diferenciação começou a ser elucidado com a descoberta da IL-23 que, juntamente com outras citocinas pró-inflamatórias, representadas pela IL-1 e IL-6, induz diferenciação e indução de células Th17. Os linfócitos Th17 produzem as citocinas IL-17A, IL-17F, IL-22 e IL26, que são potentes indutoras da inflamação, favorecendo a infiltração celular e síntese de outras citocinas pró-inflamatórias. (23)

Os estágios iniciais da artrite reumatoide são caracterizados por inflamação sinovial com presença de infiltrados mononucleares, principalmente de células T CD4+ e macrófagos, associados à ativação das células do estroma. A deterioração da membrana sinovial é

potencializada pela liberação de citocinas e metaloproteinasas (MPPs) por macrófagos, neutrófilos, mastócitos e pelos próprios sinoviócitos que, na artrite reumatoide, adquirem um fenótipo semelhante a fibroblastos. A evolução destes processos prejudica funções essenciais da membrana sinovial, alterando a homeostase e comprometendo a produção de lubrificantes que permitem o funcionamento adequado das cartilagens e promovem a nutrição do tecido cartilaginoso. (25,26) Como consequência desse mal funcionamento, pacientes com artrite reumatoide apresentam como principal sintoma a dor articular, podendo estar relacionada com a diminuição da funcionalidade, perda de produtividade e desordens emocionais (como ansiedade). (27)

A combinação destes fatores confere a artrite reumatoide um caráter altamente destrutivo, levando à degradação inflamatória das cartilagens e destruição dos ossos articulares e periarticulares. A progressão da doença compromete gravemente a mobilidade do paciente, podendo levar à necessidade do uso de cadeira de rodas ou reclusão ao leito. (2)

2.4.1 Janus quinase (JAK)

Janus quinases ativadas (JAKs) desempenham um papel fundamental na sinalização intracelular dos receptores de superfície para múltiplas citocinas presentes nos processos patológicos da artrite reumatoide. (12)

A família JAK inclui quatro quinases de tirosina: JAK1, JAK2, JAK3 e tirosina quinase 2 (TYK2). (28) Diversas citocinas pró-inflamatórias relacionadas à artrite reumatoide utilizam a via de sinalização JAK, como IFN α e IFN β , IL-6, IL-10, IL-7, IL-12, IL-15 e IL-21, IL-23 e fator estimulante de colônia de macrófagos e granulócitos. (29–33) A sinalização por diferentes citocinas requer diferentes pares de JAKs como mediadores (Figura 1). (34,35)

Estas enzimas da família JAK, expressas primariamente em linhagens de células hematopoiéticas, mas também em diversos outros tipos de células, fazem parte do mecanismo de sinalização utilizado por receptores de várias citocinas e fatores de crescimento. (28)

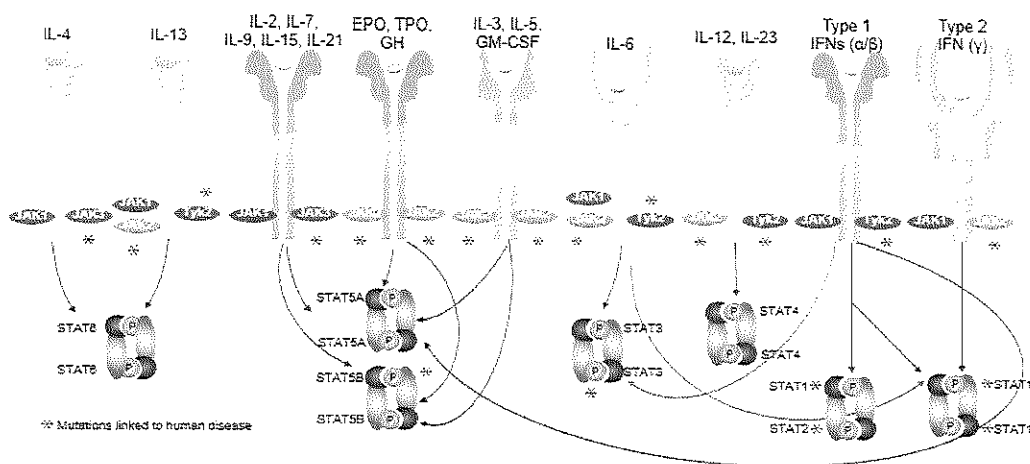


Figura 1. Homo e heterodímeros de JAK medeiam a sinalização de citocinas por meio de diferentes transdutores STAT. (34,35)

GM-CSF: fator estimulante de colônia de macrófagos granulócitos; IFN: interferon; EPO: eritropoietina; GH: hormônio do crescimento; TPO: trombopoietina.

Quando ocorre a ligação entre esses receptores e seus ligantes específicos, as enzimas JAKs fosforilam e ativam membros da família de transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STAT). STATs de 1 a 6 apresentam efeitos específicos e distintos na transcrição de genes nas células do sistema imunológico que são essenciais em processos como diferenciação de linfócitos, regulação imune e inflamação. (28)

Uma vez ligadas, as proteínas STATs tornam-se substrato das JAK e a transferência do grupo fosfato entre elas origina a dimerização das STATs. A fosforilação dos resíduos de tirosina das STATs é essencial à sua ativação, dimerização e ligação ao ácido desoxirribonucleico (DNA) no núcleo da célula, ativando, desta forma, a transcrição de genes específicos que controlam determinados processos celulares como a proliferação, a diferenciação e a apoptose (Figura 2). Esta regulação da expressão gênica explica o papel crucial da via de sinalização JAK/STAT nas respostas inflamatórias e imunológicas. (36)

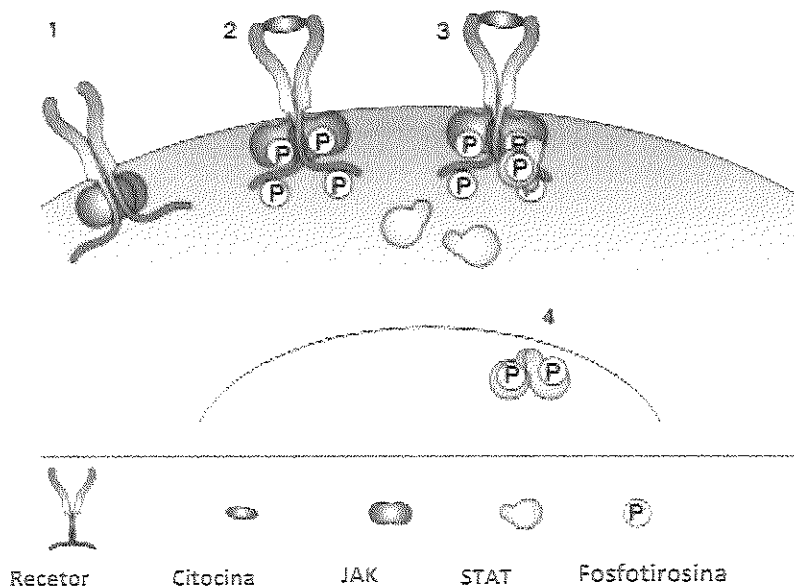


Figura 2. Via de sinalização JAK/STAT. Santos 2017. (36)

1 – Receptor transmembranar ligado a um dímero de enzimas JAK inativadas. 2 – A ligação da citocina produz uma mudança conformacional no receptor que muda a posição das JAK, conduzindo à sua fosforilação e ativação. As JAK ativadas fosforilam resíduos de tirosina nas caudas citoplasmáticas do receptor. 3 – As proteínas STAT ligam-se aos resíduos fosforilados, tornando-se substratos das JAK. 4 – As proteínas STAT fosforiladas formam dímeros e acumulam-se no núcleo da célula, onde ativam a transcrição de genes específicos.

A inibição de JAK1 bloqueia a sinalização das principais citocinas, incluindo IL-6 e IFN, podendo diminuir a inflamação e proteger as articulações dos pacientes com artrite reumatoide. A inibição de JAK2 está relacionada com o bloqueio de citocinas pró-inflamatórias, como fator estimulante de colônia de macrófagos e granulócitos e de fatores de crescimento, como a eritropoietina. A inibição de JAK3 está associada ao bloqueio da sinalização de citocinas como IL-2, IL-4, IL-15 e IL-21, podendo reduzir as células natural killer e afetar a proteção a infecções virais e malignidades. (37–40)

2.5 Manifestações clínicas

A principal manifestação clínica observada é a dor nas articulações, podendo aparecer em locais como dedos das mãos, punhos, cotovelos, ombros, quadris, tornozelos e dedos dos pés.

Geralmente a dor inicia-se em uma ou duas articulações, com posterior acometimento de outros sítios. Podem aparecer outros sinais de inflamação, como inchaço e calor. (41)

Pessoas com artrite reumatoide comumente identificam a dor como seu sintoma mais importante, que persiste com frequência apesar do controle ótimo da doença inflamatória. A dor na artrite reumatoide surge de múltiplos mecanismos, envolvendo inflamação, processamento periférico e central da dor e, com a progressão da doença, alteração estrutural dentro da articulação. Conseqüentemente, a dor na artrite reumatoide tem uma ampla gama de características - constantes ou intermitentes, localizadas ou generalizadas - e está frequentemente associada a sofrimento psicológico e fadiga. Os mecanismos de dor dominantes em um indivíduo são identificados pela avaliação crítica de sintomas e sinais clínicos e por exames laboratoriais e de imagem. (42)

Ainda, observa-se a ocorrência de inchaço das articulações sinoviais, tipicamente acompanhado por enrijecimento no período da manhã. O curso da doença, se não tratada, é progressivo e gera desvios e deformações decorrentes da lassidão ou ruptura dos tendões e das erosões articulares. (2,5) Entre os achados clínicos tardios, podem ser identificados diversos tipos de deformações, incluindo hiperextensões, flexões, atrofia, desvios, aumento de volume, e achatamento ou deslocamento de ossos e cartilagens. (2,5)

Devido ao caráter sistêmico da doença, os olhos, pulmões, coração e outros órgãos, além das articulações, podem ser afetados. Nódulos reumatoides, vasculite, doença pulmonar intersticial, síndrome de Sjögren, doença cardiovascular, amiloidose secundária e fibromialgia são algumas das manifestações secundárias e costumam indicar pior prognóstico. (2,5)

Dentre as manifestações secundárias, a doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade nos pacientes com artrite reumatoide. (43) Em uma meta-análise, os autores verificaram que o risco de mortalidade por causas cardiovasculares (doença isquêmica coronariana e acidentes vasculares cerebrais) é 50% superior em pacientes com artrite reumatoide quando comparados com a população em geral. (44)

No entanto, está claro que a aterosclerose precoce observada nos pacientes com a doença não pode ser explicada unicamente pelos fatores de risco cardiovasculares tradicionais. A formação de placas ateroscleróticas pelo processo inflamatório crônico da artrite reumatoide pode ser gerada diretamente (agindo na formação e desestabilização da placa) ou indiretamente pelo enrijecimento aórtico, o que pode levar à hipertrofia do ventrículo esquerdo. Na população

geral, inúmeros escores de predição de risco cardiovascular têm sido usados, como o escore de Framingham e o índice *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) na tentativa de prever riscos, atuar preventivamente e evitar desfechos desfavoráveis. Em pacientes com artrite reumatoide os estudos para uso desses escores são escassos. Segundo as recomendações da *European League Against Rheumatism* (EULAR) devem-se usar os escores SCORE e mScore (SCORE modificado) na predição de risco dessa população em específico. (44)

2.6 Diagnóstico

Segundo as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes de Tratamento (PCDT) para a artrite reumatoide de 2017 (6), o diagnóstico da doença é estabelecido com base em achados clínicos e exames complementares.

Achados clínicos incluem manifestações tardias como desvio ulnar dos dedos ou “dedos em ventania”, deformidades em “pescoço de cisne”, deformidades em “botoeira”, “mãos em dorso de camelo”, joelhos valgos (desvio medial), tornozelos valgos, hálux valgo, “dedos em martelo”, “dedos em crista de galo” e pés planos. Já o acometimento da coluna cervical (C1-C2) com subluxação atlantoaxial geralmente manifesta-se por dor irradiada para a região occipital, perda da lordose fisiológica cervical e resistência à movimentação passiva. Manifestações extra-articulares incluem nódulos reumatoides, vasculite, derrame pleural, episclerite e escleromalacia perforante, entre outras e são correlacionadas com pior prognóstico. (6)

Exames complementares incluem a titulação de auto-anticorpos como FR e anti-CCP, por exemplo, sendo o último recomendado apenas para casos de FR negativo ou dúvida diagnóstica. Adicionalmente, a avaliação de marcadores de atividade inflamatória, como proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação devem ser solicitados quando houver suspeita clínica. Exames de imagem incluem radiografia simples (avaliação diagnóstica e prognóstica), além de ultrassonografia e ressonância magnética que podem ser solicitados na artrite reumatoide inicial sem erosões à radiografia. (6)

No momento do diagnóstico e no monitoramento da condição, é recomendado a utilização de índices compostos de atividade da doença (ICAD) e instrumentos de medida da capacidade funcional. (6)

Destaca-se, que a Sociedade Brasileira de Reumatologia indica que o diagnóstico da doença é estabelecido considerando os achados clínicos e exames complementares. De modo similar ao PCDT, a sociedade recomenda que nenhum teste isolado, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, pode confirmar o diagnóstico da patologia. (45)

2.6.1 Classificação

O PCDT da artrite reumatoide recomenda a identificação e classificação da doença a partir dos critérios estabelecidos pelo *American College of Rheumatology* (ACR) em 1987, e pelo ACR/EULAR, em 2010. (6) Apesar do critério de 1987 ser mais abrangente e mais utilizado nos estudos clínicos, o critério de 2010 é mais sensível para detectar os estágios iniciais da doença. (46)

A Tabela 1 apresenta os principais critérios de classificação da artrite reumatoide de acordo com a ACR/EULAR 2010, baseados em escores que podem chegar até 10 (ponto de corte para definição de artrite reumatoide: 6/10 ou mais). (46)

Tabela 1. Classificação ARC/EULAR da artrite reumatoide. Aletaha, 2010. (46)

Cr�terios	Escore
Envolvimento das articula�es	
1 articula�o grande*	0
2-10 articula�es grandes*	1
1-3 articula�es pequenas**	2
4-10 articula�es pequenas**	3
>10 articula�es (pelo menos uma articula�o pequena**)	5
Sorologia	
FR e anti-CCP negativos	0
FR ou anti-CCP em baixos t�tulos (at� 3 vezes o limite superior da normalidade)	2
FR ou anti-CCP em altos t�tulos (3 vezes acima do limite superior da normalidade)	3
Reagentes de fase aguda	
Prote�na C-reativa e VHS normais	0
Prote�na C reativa ou VHS alteradas	1
Dura�o dos sintomas	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

ARC: *American College of Rheumatology*; EULAR: *European League Against Rheumatism*; FR: fator reumatoide; CCP: pept deo citrulinado c clico; VHS: velocidade de hemossedimenta o;

* Articula es grandes: ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos;

** Articula es pequenas: articula es metacarpofalangianas, 1  articula o interfalangiana, articula es interfalangianas proximais, 2  a 5  articula es metatarsofalangianas e punhos.

Segundo os crit rios ACR 1987, s o necess rios quatro dos sete crit rios abaixo para classificar um paciente como tendo artrite reumatoide, sendo que os crit rios de 1 a 4 devem estar presentes em pacientes com hist ria de pelo menos 6 semanas de evolu o. (47) Este crit rio   mais abrangente e n o deve ser descartado, pois   capaz de identificar, por exemplo, casos de artrite sim trica soronegativa e limitada a poucas articula es. A classifica o   dividida em

quatro estágios e leva em conta a capacidade funcional do paciente, permitindo uma avaliação simples e rápida (Tabela 2). (47)

Tabela 2. Classificação ARC da artrite reumatoide de 1987, revisada. Mota, 2011. (45)

Estágio	Capacidade funcional
I	Capacidade funcional completa, onde o paciente consegue realizar todas as tarefas cotidianas sem dificuldades;
II	Capacidade funcional para realizar atividades normais, apesar de dificuldades, desconforto ou mobilidade limitada de uma ou mais articulações;
III	Capacidade funcional para realizar apenas algumas ou nenhuma atividade do cotidiano, relacionadas à ocupação ou cuidado pessoal;
IV	Paciente amplamente ou completamente incapacitado, acamado ou restrito à cadeira de rodas, impossibilitando pouco ou nenhum cuidado pessoal.

Adicionalmente, a Sociedade Brasileira de Reumatologia, também recomenda a utilização dos critérios elaborados pelo *American College of Rheumatology* (ACR) em 1987, e pelo ACR/ EULAR, em 2010. (45)

2.6.2 Classificação da atividade da doença

A artrite reumatoide pode ser classificada quanto a sua atividade de acordo com os sinais e sintomas apresentados pelo paciente. Avaliação da atividade da doença é fundamental uma vez que direciona o manejo e define o sucesso do tratamento, devendo fazer parte do acompanhamento dos pacientes com artrite reumatoide. De acordo com o PCDT vigente (6), os principais ICAD são o índice de atividade de doença DAS 28 (*Disease Activity Score 28*), o índice simplificado de atividade da doença (SDAI) e o índice clínico de atividade de doença (CDAI). Com base neles é possível estimar a atividade da doença, que pode ser classificada como remissão, baixa, moderada e alta (Tabela 3). (6)

Tabela 3. Escores utilizados para avaliação da atividade da doença. Ministério da Saúde 2017.

(6)

Índice	Estado da atividade da doença	Pontos de corte
SDAI	Remissão	Até 5
	Baixa	Superior a 5 e até 20
	Moderada	Superior a 20 e até 40
	Alta	Superior a 40
CDAI	Remissão	Até 2,8
	Baixa	Superior a 2,8 e até 10
	Moderada	Superior a 10 e até 22
	Alta	Superior a 22
DAS-28	Remissão	Inferior ou igual a 2,6
	Baixa	Superior a 2,6 e até 3,2
	Moderada	Superior a 3,2 e até 5,1
	Alta	Superior a 5,1

SDAI: índice simplificado de atividade de doença; CDAI: índice clínico de atividade de doença; DAS-28: índice de atividade de doença (28 articulações).

O SDAI é calculado a partir de cinco variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (3) proteína C reativa (0,1 a 10 mg/dl), (4) Escala Visual Analógica (EVA) de Atividade de Doença segundo o paciente (0 a 10 cm) e (5) EVA de atividade da doença segundo o médico (0 a 10 cm). Esse índice varia entre 0,1 a 86. (6)

O CDAI é calculado a partir de quatro variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (3)

EVA de Atividade de Doença segundo o paciente (0 a 10 cm) e (4) EVA de Atividade de Doença segundo o médico (0 a 10 cm). O índice varia entre 0 a 76. (6)

O DAS 28 é calculado a partir de quatro variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (3) velocidade de hemossedimentação - VHS ou velocidade de sedimentação globular em mm/h e (4) EVA de Saúde Global segundo o paciente (0 a 10 cm). Esse índice varia entre 0,49 a 9,07. (6)

2.7 Tratamento

Recomendações do PCDT para Artrite Reumatoide do Ministério da Saúde de 2017 (6):

O tratamento deve ser iniciado o mais breve possível de forma a evitar danos estruturais (erosões) e melhorar a capacidade funcional. (6) De acordo com o protocolo, o tratamento consiste em duas abordagens: não medicamentoso e medicamentoso. (6)

O tratamento não medicamentoso inclui educação do paciente e de sua família, terapia ocupacional, órteses, exercícios físicos regulares, fisioterapia, apoio psicossocial e cirurgia. (6)

O tratamento medicamentoso inclui a utilização de AINEs, glicocorticoides, MMCDs sintéticos e biológicos, e imunossupressores. (6) A estratégia terapêutica consiste em três etapas, conforme descrito a seguir. Destaca-se que em qualquer uma das etapas, o uso de prednisona ou prednisolona e AINE podem ser recomendados para o controle sintomático. (6)

- Primeira etapa (MMCD sintéticos – MTX, leflunomida, sulfassalazina, cloroquina e hidroxicloroquina):

Fase 1: consiste no uso de MTX como primeira escolha, ou leflunomida ou sulfassalazina em casos de contraindicação a este agente. Pacientes sem fatores de mau prognóstico podem utilizar antimaláricos (cloroquina ou hidroxicloroquina) como primeira opção.

Fase 2: no cenário de falha da monoterapia inicial (persistência da atividade de doença moderada ou alta após três meses de tratamento otimizado), recomenda-se a substituição do MMCD sintético por outro MMCD sintético em monoterapia ou em associação. Para

minimização dos riscos de eventos adversos (EAs), é recomendada a redução da dose do primeiro MMCD sintético no momento da associação ao segundo.

MMCDs biológicos não são recomendados na primeira etapa do tratamento medicamentoso da artrite reumatoide.

- Segunda etapa (MMCD biológicos ou tofacitinibe):

Fase 3: caso a atividade da doença moderada a grave persista após seis meses com pelo menos dois esquemas de tratamento da primeira etapa, é recomendado o uso de MMCDs biológicos ou tofacitinibe, em associação ao MTX, sulfassalazina ou leflunomida, exceto em casos de contraindicação absoluta para os MMCDs sintéticos.

- Terceira etapa (recomendada em casos de falha terapêutica ou toxicidade inaceitável aos medicamentos da segunda etapa – fase 3):

Fase 4: Em caso de persistência da atividade de doença moderada ou alta, após pelo menos seis meses de tratamento com MMCDs biológicos (exceto certolizumabe pegol, por três meses) ou tofacitinibe, recomenda-se a substituição do medicamento por outro MMCD biológico ou tofacitinibe. (6)

Destaca-se que a segunda e terceira etapa só admitem uma fase cada uma, sendo possível o uso do tofacitinibe na terceira etapa apenas se ele não tiver sido utilizado na segunda etapa. (6)

Os medicamentos (AINEs, glicocorticoides, MMCDs sintéticos, MMCD biológicos, MMCD sintético alvo e imunossuppressores) atualmente disponibilizados pelo SUS encontram-se descritos na Tabela 4. (6)

Tabela 4. Medicamentos recomendados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para tratamento da artrite reumatoide. Ministério da Saúde, 2017. (6)

Medicamento	Dosagem	Características
Anti-inflamatórios não esteroidais		
Ibuprofeno	600 a 2.700 mg/dia	Via oral, divididos em três administrações, ou seja, de 8/8 horas (utilizar a menor dose pelo menor tempo possível).
Naproxeno	500 a 1.000 mg/dia	Via oral, divididos em até duas administrações (utilizar a menor dose pelo menor tempo possível).
Glicocorticoides		
Metilprednisolona (acetato) (intra-articular)	40 a 80 mg	Via intra ou periarticular, a cada 3 meses.
Metilprednisolona (succinato)	1.000 mg/dia	Via intravenosa (administrados durante pelo menos 2 horas), por 3 dias consecutivos (pulsoterapia).
Prednisona	Iniciar com até 0,3 mg/kg/dia	Via oral, divididos em duas a três administrações, e reduzir, gradativamente, conforme melhora sintomática (utilizar a menor dose pelo menor tempo possível); excepcionalmente, doses elevadas (1 mg/kg/dia), por via oral, devem ser empregadas em caso de manifestações graves.
MMCD sintético		
MTX	Iniciar com 10 a 15 mg/semana	Via oral, por via subcutânea ou intramuscular, e aumentar 5 a 7,5 mg/mês até 25 mg/semana em três meses de uso.
Sulfassalazina	Iniciar com 500 mg/dia e, após uma semana, deve-se aumentar a dose até 2.000 a 3.000 mg/dia	Via oral, divididos em duas a três administrações.
Leflunomida	20 mg/dia ou em dias alternados	Via oral.
Hidroxicloroquina	Iniciar e manter com 6 mg/kg/dia	Via oral. Dose máxima: 400 mg/dia.
Cloroquina	Iniciar e manter com 4 mg/kg/dia	Via oral. Dose máxima: 250 mg/dia.
Tofacitinibe	5 mg administrada duas vezes ao dia	Via oral. A dose deverá ser reduzida para 5 mg ao dia em pacientes com

Medicamento	Dosagem	Características
<p>comprometimento renal moderado a grave, comprometimento hepático moderado, em uso de potentes inibidores do citocromo P450.</p>		
MMCD biológicos		
Adalimumabe	Iniciar e manter a dose com 40 mg, duas vezes/mês	Via subcutânea.
Certolizumabe pegol	Iniciar com 400 mg nas semanas 0, 2 e 4; após, manter com 200 mg duas vezes/mês ou 400 mg a cada mês	Via subcutânea.
Etanercepte	Iniciar e manter a dose com 50 mg, a cada semana (quatro vezes/mês)	Via subcutânea.
Infliximabe	Iniciar com 3 mg/kg/dose nas semanas 0, 2, 6 e, após, manter a mesma dose a cada dois meses	Via intravenosa.
Golimumabe	Iniciar e manter a dose com 50 mg	Via subcutânea.
Abatacepte	Via intravenosa: Iniciar com 500 mg, nos pacientes com menos de 60 kg, com 750 mg nos pacientes com 60 a 100 kg ou com 1.000 mg naqueles com mais de 100 kg, nas semanas 0, 2 e 4 e, após, manter a mesma dose a cada mês; Via subcutânea: 125 mg a cada semana (quatro vezes/mês), independentemente do peso corporal	-
Rituximabe	Iniciar com 1.000 mg nos dias 0 e 14 e, após, a cada 6 ou mais meses administrando 1.000 mg nos dias 0 e 14	Via intravenosa.
Tocilizumabe	Iniciar e manter a dose com 8 mg/kg/dose a cada mês	Dose máxima: 800 mg. Via intravenosa.
Imunossupressores		
Ciclosporina	Iniciar com dose de 2,5 mg/kg/dia em duas administrações, e aumentar 0,5 a 0,75 mg/kg/dia a cada dois ou três meses, caso não haja resposta, até, no máximo, 4 mg/kg/dia	Via oral.

Medicamento	Dosagem	Características
Ciclofosfamida	Iniciar e manter a dose com 600 mg/m ² em pulsoterapia mensal por 3 a 6 meses	Via intravenosa.
Azatioprina	Iniciar com 1 mg/kg/dia, uma a duas vezes ao dia, e, em caso de não resposta, aumentar 0,5 mg/kg/dia a cada mês até 2,5 mg/kg/dia	Via oral.

MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença.

As principais características dos tratamentos atualmente considerados na segunda e terceira etapa serão apresentados na Seção 4 (Descrição das tecnologias alternativas) deste dossiê.

Destaca-se, que atualmente encontra-se em avaliação após consulta pública, a nova proposta de PCDT para artrite reumatoide (recomendação preliminar inicial favorável à aprovação). (5)

De acordo com o novo texto, é recomendado o uso da estratégia com meta terapêutica (*treat to target*), independentemente do nível de atividade da doença. O princípio desta abordagem consiste em estabelecer uma meta para os sintomas, considerando a decisão compartilhada entre o paciente e o profissional de saúde, podendo ser repactuada ao longo do seguimento. (5) Adicionalmente são recomendadas três linhas terapêuticas:

Primeira linha- MMCDs sintéticos (MTX, leflunomida, sulfassalazina e hidróxicloroquina)

- Consiste no uso de MTX como primeira escolha. Em casos de intolerância ao MTX oral, recomenda-se a administração fracionada da dose ou o uso do medicamento injetável. Na impossibilidade do uso de MTX, por falha ou toxicidade, é indicado o uso preferencialmente de leflunomida ou sulfassalazina, sendo a terapia isolada com hidróxicloroquina pouco efetiva. Pacientes sem fatores de mau prognóstico podem utilizar antimaláricos (cloroquina ou hidróxicloroquina) como primeira opção.
- No cenário de falha da monoterapia inicial (persistência da atividade de doença de acordo com a meta terapêutica após três meses de tratamento otimizado [doses plenas]), recomenda-se a terapia com a combinação dupla ou tripla de MMCDs sintéticos. As associações de MMCDs mais comumente recomendadas são MTX ou leflunomida com hidróxicloroquina e/ou sulfassalazina .

Segunda linha - MMCDs biológicos (abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe e tocilizumabe) ou tofacitinibe

- Após o uso de pelo menos dois esquemas terapêuticos na primeira linha por no mínimo três meses cada um, e havendo persistência da atividade da doença de acordo com o índice composto da atividade da doença, recomenda-se uso de MMCDs biológicos. Este deve ser associado a MTX, exceto no caso de contraindicação. Nesses casos, a associação com outros MMCDs sintéticos pode ser considerada.
- Os MMCDs biológicos que podem ser utilizados são os anti-TNF (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte e adalimumabe) e os não anti-TNF (abatacepte e tocilizumabe). O uso do rituximabe deve ser reservado somente aos indivíduos com contraindicação absoluta a todas os MMCDs biológicos anti-TNF e ao abatacepte e tocilizumabe.
- Tofacitinibe é uma alternativa válida, tendo como vantagens a possibilidade de ser utilizado por via oral e não necessitar refrigeração para armazenamento.

Terceira linha

- Recomendada em casos de falha terapêutica ou toxicidade inaceitável aos medicamentos da segunda linha.
- Em caso de persistência da atividade de doença após pelo menos três meses de tratamento com MMCDs biológicos (combinada com MMCDs sintéticos ou monoterapia), recomenda-se um esquema com outro MMCD biológico (anti-TNF ou não anti-TNF) ou tofacitinibe. Se possível, esses medicamentos devem ser associados a um MMCD sintético (preferencialmente MTX).

2.8 Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)

A QVRS dos pacientes é profundamente afetada pela artrite reumatoide. (48) Um estudo avaliou que os três principais domínios de saúde, ordenados pela sua importância para o paciente de acordo com sua classificação mediana são dor, incapacidade funcional e fadiga. Outros domínios, como sono, bem estar físico e ansiedade também foram considerados. (13)

Uma revisão sistemática realizada em 2014 concluiu que todos os domínios físicos e mentais do *Short Form-36* (SF-36) para a avaliação da QVRS foram reduzidos nos pacientes acometidos pela

artrite reumatoide. (13) Embora a redução no campo psicológico tenha sido menor em comparação à piora da função física, fadiga e depressão também foram aspectos prevalentes. Em relação ao comprometimento físico, indivíduos com artrite reumatoide apresentaram redução da QVRS nas categorias de função física, dor corporal e saúde global. No entanto, os pacientes também apresentaram níveis significativamente menores de vitalidade, atuação social e função emocional. (49)

A presença de depressão está fortemente associada à dor, inaptidão no trabalho, utilização dos serviços de saúde, baixa adesão ao tratamento e suicídio. Ansiedade também é um fator prevalente, influenciada pela dor crônica, restrição da atividade física, instabilidade dos sintomas e pela progressão da doença. (27)

A atividade sexual também pode ser prejudicada. Estima-se que a fadiga, dor nas articulações, redução na mobilidade e restrição dos movimentos possam afetar a vida sexual dos indivíduos, além da redução do desejo sexual, a qual está frequentemente associada à depressão. (27)

A progressão da doença geralmente resulta em um impacto negativo significativo nas atividades exercidas pelo paciente no trabalho. Estima-se que um terço dos indivíduos com artrite reumatoide encerrem suas atividades profissionais prematuramente e, após cinco anos do diagnóstico, cerca de 30% a 40% dos pacientes apresentem incapacidade de trabalhar. Os principais fatores que determinam o comprometimento destas atividades são dor e deterioração funcional. (1)

2.9 Impacto econômico

A artrite reumatoide está associada a um grande fardo econômico para pacientes, suas famílias e para a sociedade. Segundo uma análise de 2008, o custo anual relacionado à doença foi de €45,3 bilhões na Europa e, nos Estados Unidos, o valor chegou a €41,6 bilhões. (27)

Uma revisão sistemática conduzida em 2009 estimou que, globalmente, o custo anual total por paciente foi de, aproximadamente, € 14.906. Grande parte deste valor englobou custos indiretos decorrentes da perda de produtividade. Estes custos podem resultar da redução ou da perda do salário do paciente e da diminuição da produtividade do cuidador, além de custos intangíveis relacionados à dor, depressão, ansiedade e redução da qualidade de vida. Os custos

diretos incluíram os medicamentos, hospitalizações, visitas clínicas, serviços e equipamentos clínico-laboratoriais. (50)

No Brasil, em um estudo realizado em 2008 com 100 pacientes de um hospital em São Paulo, a média anual do custo direto (perspectiva da sociedade) foi de U\$ 403,04 por paciente. Os medicamentos representaram cerca de 59% do custo total anual estimado. (51)

Nesse cenário, a inclusão de medicamentos que diminuam os custos diretos e indiretos relacionados à doença, como custos com medicamento, perda de produtividade e absenteísmo, podem vir a reduzir o impacto econômico associado à artrite reumatoide.

2.10 Necessidades médicas não atendidas

O manejo da artrite reumatoide passou por grandes avanços nas últimas décadas. Atualmente, encontram-se disponíveis diversos agentes com diferentes mecanismos de ação. (27) Porém, de acordo com dados da literatura, apesar da grande variedade de tratamentos disponíveis, a artrite reumatoide ainda apresenta substancial impacto humanístico e econômico para os pacientes, com necessidades médicas não atendidas em domínios chaves como dor, função física, função mental e fadiga. (4,5)

De acordo com as atuais diretrizes (6), pacientes com artrite reumatoide devem ser inicialmente tratados com MMCDs sintéticos, sendo o MTX o principal agente dentro dessa categoria. A chegada de MMCDs biológicos (como agentes anti-TNF, inibidores de IL-6 e terapias alvo de células B e T) e MMCDs sintéticos inibidores da JAK revolucionaram o tratamento desta doença, especialmente em pacientes que não respondem completamente à terapia com MMCDs sintéticos. (52)

Embora o tratamento com agentes biológicos resulte em supressão da doença para muitos pacientes, estima-se que somente 24% alcancem remissão completa em 12 meses (52), e a maioria dos pacientes tratados com agentes biológicos apresenta exacerbação da doença após a interrupção do tratamento. (52–54)

Além da falha terapêutica, uma das principais razões para a descontinuação do tratamento é a ocorrência de EAs, dos quais as infecções são as mais preocupantes dada a sua frequência ou gravidade. O aumento da incidência de tuberculose entre usuários de agentes anti-TNF é uma preocupação global, com forte evidência sugerindo uma relação causal. (55) Em um estudo

brasileiro que buscou avaliar a incidência de tuberculose entre pacientes com artrite reumatoide em uso de diferentes classes de agentes biológicos, observou- de 2,83 no risco do desenvolvimento de tuberculose associado com o uso de agentes anti-TNF, por exemplo. (55)

Em outro estudo brasileiro que buscou avaliar a persistência se um aumento (medida composta por efetividade, segurança e tolerabilidade) do uso de agentes anti-TNF entre pacientes com artrite reumatoide, foram observadas baixas taxas de persistência entre os usuários de anti-TNF (\pm MMCDs), com valores de aproximadamente 30% para adalimumabe e etanercepte e de 9% para infliximabe nos primeiros dois anos de acompanhamento. (56)

Adicionalmente, a via de administração também é uma consideração importante, com os resultados de dois estudos sugerindo que pacientes com artrite reumatoide podem preferir terapias administradas por via oral sobre aqueles com outras vias de administração. (57,58)

Nesse cenário de limitação das alternativas disponíveis, complexidade da doença e ausência de opções efetivas para todos os pacientes, observa-se uma necessidade do desenvolvimento de novas moléculas com novos mecanismos de ação. (59)

Dado o importante papel desempenhado pela sinalização JAK-STAT no desenvolvimento da artrite reumatoide, os inibidores de JAK têm sido propostos para oferecer uma alternativa importante para terapias biológicas para o tratamento de doenças inflamatórias.

Como visto anteriormente, uma variedade de citocinas da via de sinalização JAK desempenham um papel fundamental na imunopatogênese da artrite reumatoide. Como um potente inibidor de JAK3, o tofacitinibe bloqueia a sinalização por citocinas γ c comuns: IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Ainda, tofacitinibe bloqueia JAK1, que além de ser vital para as citocinas γ c, também é fundamental para citocinas e interferons que utilizam a gp130 (IL-6 e citocinas relacionadas). (59)

Já baricitinibe (OLUMIANT®), um MMCD alvo específico, oral, destaca-se como inibidor seletivo e reversível das JAK 1 e 2, sendo aprovado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos. Baricitinibe, inibindo a JAK1 e JAK2, modula de forma efetiva importantes citocinas relacionadas à artrite reumatoide, como IL-6 (JAK1-JAK2), IFN (JAK1-JAK2, JAK1-TYK2), e fator estimulante de colônia de macrófagos e granulócitos (JAK2-JAK2). E por não inibir significativamente a JAK3, baricitinibe pode evitar a supressão excessiva da via de sinalização JAK1/JAK3, e por exemplo a inibição da IL-21. Além disso, devido à sua

ligação transitória, espera-se que baricitinibe iniba a sinalização de citocinas durante algumas horas por dia, atingindo um seguro e adequado balanço fisiológico. (60)

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

OLUMIANT® (baricitinibe) é um inibidor seletivo reversível das JAK 1 e 2. As principais características de OLUMIANT® (baricitinibe) estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5. Características de OLUMIANT® (baricitinibe). Bula, 2018. (60)

Tipo	Medicamento.
Nome do princípio ativo	Baricitinibe.
Nome comercial	OLUMIANT®.
Apresentação	Cada embalagem contém 30 comprimidos revestidos por película contendo 4 mg ou 2 mg de baricitinibe.
Forma de administração	Oral.
Composição	Princípio ativo: cada comprimido contém 4 mg ou 2 mg de baricitinibe. Excipientes: manitol, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, lecitina de soja e óxido de ferro vermelho.

3.1 Indicação

OLUMIANT® (baricitinibe) em monoterapia ou em combinação com MTX é indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos. (60)

3.2 Posologia e modo de administração

OLUMIANT® (baricitinibe) deve ser administrado por via oral, com ou sem alimento, e seu uso deve ser contínuo, interrompido somente sob orientação médica. (60)

A dose recomendada de OLUMIANT® (baricitinibe) é de 4 mg uma vez ao dia. Para alguns pacientes, a dose de 2 mg uma vez ao dia pode ser aceitável, como aqueles de 75 anos de idade ou mais e pacientes com histórico de infecções crônicas ou recorrentes. Adicionalmente, em

39

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) estimada entre 30 e 60 mL/min/1,73 m² ou pacientes que tomam inibidores de transportador de ânion orgânico 3 (OAT3) com forte potencial de inibição, a dose recomendada de OLUMIANT® é de 2 mg uma vez ao dia. Uma dose de 2 mg uma vez ao dia também pode ser considerada para pacientes que obtiveram controle prolongado da atividade da doença com a dose de 4 mg, uma vez ao dia, e são elegíveis para redução da dose. (60)

OLUMIANT® (baricitinibe) pode ser usado como monoterapia ou em combinação com MTX. A combinação com medicamentos MMCDs biológicos ou com outro inibidor da JAK não foi estudada e não é recomendada. (60) Ainda, considerando os casos em que os pacientes com artrite reumatoide apresentam intolerância ao MTX, o uso em monoterapia de OLUMIANT® (baricitinibe) faz-se uma boa alternativa para o tratamento desse perfil de pacientes. (60)

3.3 Mecanismo de ação

OLUMIANT® (baricitinibe) é um inibidor seletivo e reversível de JAK1 e JAK2. JAKs são enzimas que participam da sinalização intracelular de citocinas e fatores de crescimento envolvidos na hematopoiese, inflamação e outras respostas imunológicas. As JAKs fosforilam e ativam STATs, que agem dentro do núcleo da célula, aumentando a expressão de determinados genes. OLUMIANT® (baricitinibe) modula estas vias de sinalização através da inibição parcial da atividade enzimática das JAKs, reduzindo a fosforilação e ativação das STATs. (60)

As principais consequências diretas da ação imunomoduladora de OLUMIANT® (baricitinibe), através da ação seletiva sobre JAK 1 e 2 são: a inibição da sinalização da IL-6, redução das concentrações séricas de imunoglobulinas e proteína C-reativa, bem como a estabilização da concentração de linfócitos circulantes. Tais alterações potencializam a normalização das funções hematopoiéticas e imunológicas, contribuindo para o controle da atividade da doença. (59)

Em um estudo pré-clínico aprofundado realizado por Fridman *et al.*, 2010 (61), foi relatado que a ação de baricitinibe nas células mononucleares do sangue periférico pode impedir a produção de citocinas patogênicas e pró-inflamatórias. Essa produção não foi alterada por análogos estruturais que não inibiram JAK1 e JAK2. Além disso, dados clínicos, histológicos, radiográficos e hematológicos demonstraram a eficácia e segurança do fármaco, justificando, assim, a realização de ensaios clínicos.

3.4 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral, baricitinibe é rapidamente absorvido com um $t_{máx}$ mediano de cerca de 1 hora e uma biodisponibilidade absoluta de cerca de 80%. A administração com as refeições não foi associada a um efeito clinicamente relevante na exposição. O volume médio de distribuição após a administração da infusão intravenosa foi de 76 L, indicando a distribuição de baricitinibe nos tecidos. Baricitinibe é ligado aproximadamente 50% às proteínas plasmáticas. Baricitinibe é um substrato dos transportadores Pgp, BCRP, OAT3 e MATE2-K, que desempenham papéis na distribuição de drogas. (60)

O metabolismo de baricitinibe é mediado por CYP3A4, com aproximadamente 6% da dose identificada como biotransformação de primeira passagem. Metabólitos não foram quantificáveis no plasma. Em um estudo de farmacologia clínica, baricitinibe foi excretado predominantemente inalterado na urina (69%) e nas fezes (15%), e apenas quatro metabólitos oxidativos secundários (3 na urina, 1 nas fezes) foram identificados. (60) Portanto, não é considerada um pró-fármaco que precisa ser metabolizado para tornar-se ativo.

A eliminação renal é o principal mecanismo para o *clearance* de baricitinibe através de filtração glomerular e secreção ativa via OAT3, Pgp, BCRP e MATE2-K. Em um estudo de farmacologia clínica, aproximadamente 75% da dose administrada foi eliminada na urina, enquanto cerca de 20% da dose foi eliminada nas fezes. Dessa forma, o medicamento não está indicado para uso em pacientes com TFG < 30. Para pacientes com TFG entre 30 e 60, a dose de 2 mg deve ser utilizada. A meia-vida é de aproximadamente 13 horas em pacientes com artrite reumatoide, o que permite a comodidade do uso uma vez ao dia e a flexibilidade de rápida retirada em caso de necessidade especial. (60)

3.5 Preço do medicamento

O preço proposto para incorporação da apresentação de baricitinibe 2 mg ou 4 mg com 30 comprimidos é de R\$ 1.020,07, equivalente ao preço proposto pela Lilly para compras públicas. O preço proposto considerou a desoneração de impostos (0% de PIS/COFINS e 0% de ICMS), assumindo que o medicamento será enquadrado em lista positiva, ou seja, desonerado de PIS/COFINS, e também isento de ICMS assim como outros medicamentos para esta indicação.

3.6 Posicionamento do medicamento do mercado atual

A EULAR, em *guideline* publicado em 2017, recomenda a utilização de OLUMIANT® (baricitinibe) no tratamento de pacientes com artrite reumatoide que apresentaram falha na resposta terapêutica e/ou toxicidade aos medicamentos utilizados na fase I (MMCDs sintéticos). Adicionalmente, OLUMIANT® (baricitinibe) também é recomendado como opção terapêutica para pacientes com falha na resposta terapêutica e/ou toxicidade aos medicamentos utilizados na fase II (MMCDs biológicos ou inibidores de JAK), caso não tenha sido iniciado na fase II (Figura 3). (62)

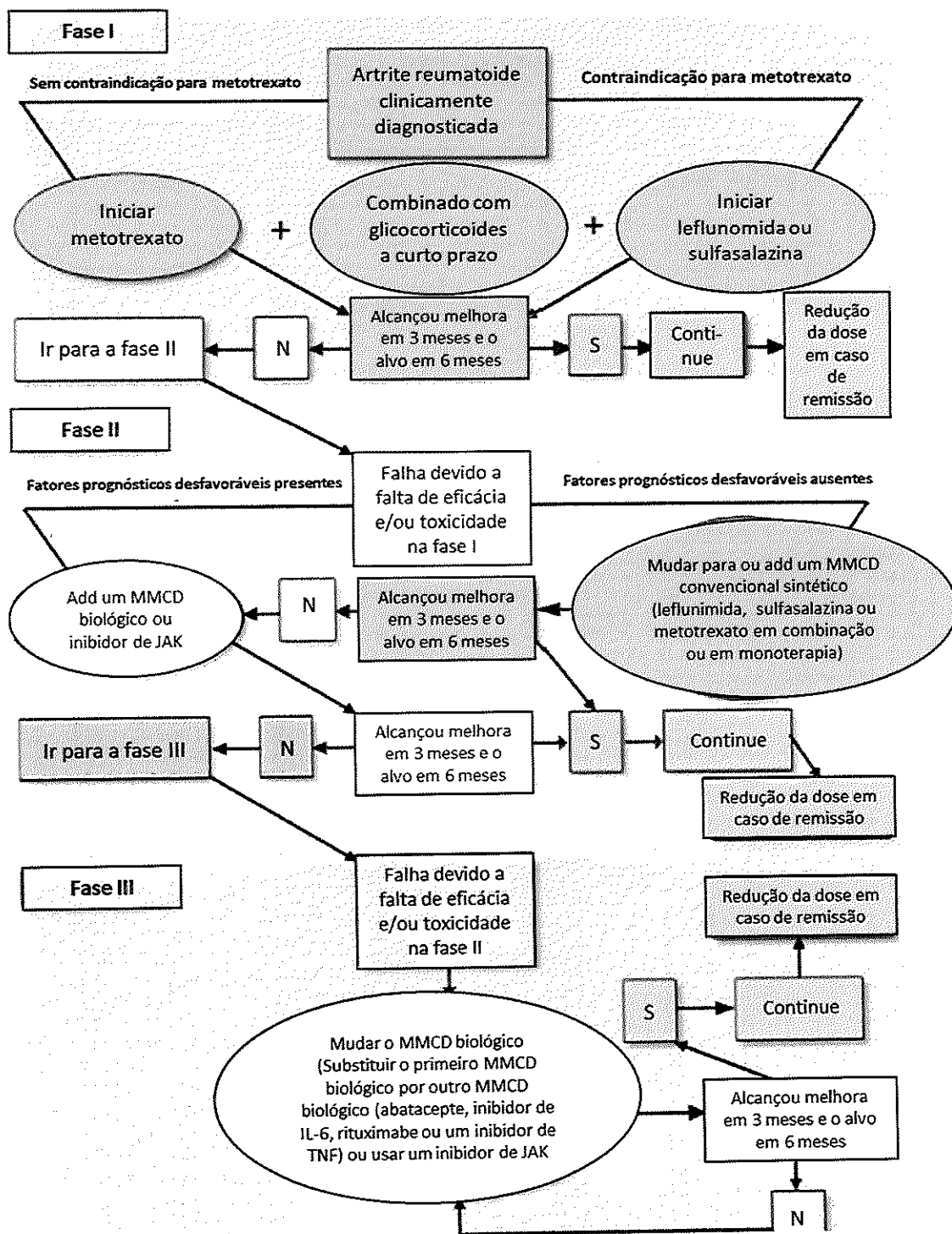


Figura 3. Algoritmo de recomendação de tratamento de artrite reumatoide. EULAR, 2017. (62)

MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença.

4 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

De acordo com a atual proposta de PCDT, a abordagem terapêutica de segunda ou terceira linha da artrite reumatoide consiste no uso de um MMCD biológico ou tofacitinibe. (6)

MMCDs biológicos anti-TNF

O TNF é uma citocina de ocorrência natural, envolvida nas respostas inflamatórias e imunes normais. Os níveis de TNF encontram-se frequentemente elevados em pacientes com desordens inflamatórias crônicas, como na artrite reumatoide. MMCDs biológicos anti-TNF promovem a modulação de respostas imunes induzidas ou mediadas pela citocina através da neutralização do TNF, impossibilitando a interação da citocina com receptores de superfície celular. (6)

Entre os MMCDs biológicos anti-TNF, é recomendado o uso de adalimumabe (seringas preenchidas de 40 mg), certolizumabe pegol (seringas preenchidas de 200 mg), etanercepte (frascos-ampola de 25 ou 50 mg, ou seringas preenchidas de 50 mg), infliximabe (frascos-ampola de 100 mg/10 mL) ou golimumabe (seringas preenchidas de 50 mg), todos de uso injetável. (63)

MMCDs biológicos não anti-TNF

Os MMCDs biológicos que não são anti-TNF podem atuar de diferentes maneiras. Os medicamentos recomendados incluem abatacepte (frascos-ampola de 250 mg ou seringa preenchida de 125 mg), um bloqueador de CD80 e CD86 que promove a inibição da co-estimulação de linfócitos T mediada por CD28;(63) rituximabe (frascos-ampola de 500 mg), um ligante de CD20 capaz de potencializar a apoptose ou lise celular de linfócitos CD20 positivos, resultando na depleção de células B ;(64) e tocilizumabe (frascos-ampola de 80 mg), um inibidor do receptor da IL-6 humana que leva a redução do processo inflamatório. Também todos de uso injetável. (65)

Tofacitinibe

Tofacitinibe, apesar de ser classificado como um MMCD sintético, diferente dos anteriores é um MMCD alvo específico, sendo também indicado como uma alternativa medicamentosa no

44

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

tratamento da artrite reumatoide. Tofacitinibe inibe principalmente JAKs 1 e 3, promovendo uma resposta imunossupressora que contribui para o controle da atividade da doença. Tem uso oral, porém posologia 2 vezes ao dia. (66)

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 6).

Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos.
I - Intervenção	Baricitinibe, em monoterapia ou em associação a MTX.
C - Comparação	MMCDs biológicos (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe, abatacepte, rituximabe e tocilizumabe); Tofacitinibe.
O - Desfechos	Avaliação clínica: eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: utilização de recursos, razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas.

MMCDs: medicamentos modificadores do curso da doença; AR: artrite reumatoide.

Pergunta: Baricitinibe é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos?

5.1.1 Intervenção

Baricitinibe em monoterapia ou em associação a MTX.

5.1.2 População

Pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos.

5.1.3 Comparação

MMCDs biológicos (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe, abatacepte, rituximabe e tocilizumabe) e tofacitinibe.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se estudos que avaliaram a eficácia, segurança e custo-efetividade de baricitinibe, em monoterapia ou em associação a MTX, em pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos. As buscas eletrônicas foram realizadas até fevereiro de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 7). Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores de interesse seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 8.

Tabela 7. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para econômico
PUBMED	("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Arthritis")	("baricitinib" [Supplementary Concept] OR "LY3009104" OR "NCB028050" OR "olumiant")
LILACS	("Arthritis, Rheumatoid" OR "Rheumatoid Arthritis" OR "Artritis Reumatoide" OR "Artrite Reumatoide")	("baricitinib" OR "olumiant")
		(Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR ("fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimat\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economics or pharmacoconomics or price\$ or pricing).tw.)
		(mh:economia OR economia OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Analisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efectividade" OR "Dados de Custo-Beneficio" OR mh:"Control de Custos" OR "Control de Custos" OR "Control de Custos" OR mh:"Control de Custos" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efectos Psicosociales da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Onus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Deductibles e Cosseguros" OR "Deductibles y Cosseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Cosseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamiento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Directos de Servicios" OR "Costos Directos de Medicamentos" OR "Costos en Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"Valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Económico da Vida" OR "Avaliação Económica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economía da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Farmácia" OR "Economía da Farmacología" OR "Economía Farmacéutica" OR Farmacoeconomia OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR prices" OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Órgamentos OR Órgamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Control Organizativo" OR "Control Presupuestario")

CRD	(Arthritis, Rheumatoid OR Rheumatoid Arthritis)	(baricitinib OR olumiant)
BIBLIOTECA COCHRANE	(Arthritis, Rheumatoid OR Rheumatoid Arthritis)	(baricitinib OR olumiant)

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

f1

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Tabela 8. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Arthritis") AND ("baricitinib" [Supplementary Concept] OR "LY3009104" OR "INCB028050" OR "olumiant"))

Resultado: 49 títulos

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

(("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Arthritis") AND ("baricitinib" [Supplementary Concept] OR "LY3009104" OR "INCB028050" OR "olumiant")) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.)))

Resultado: 1 título

LILACS

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(("Arthritis, Rheumatoid" OR "Rheumatoid Arthritis" OR "Artritis Reumatoide" OR "Artrite Reumatoide") AND ("baricitinib" OR "olumiant"))

Resultado: 0 títulos

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

((("Arthritis, Rheumatoid" OR "Rheumatoid Arthritis" OR "Artritis Reumatoide" OR "Artrite Reumatoide") AND ("baricitinib" OR "olumiant")) AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Beneficio" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR

"Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR "Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economía em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economía Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))

Resultado: 0 títulos

CRD

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

((Arthritis, Rheumatoid OR Rheumatoid Arthritis) AND (baricitinib OR olumiant))

Resultados: 3 títulos

COCHRANE

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

((Arthritis, Rheumatoid OR Rheumatoid Arthritis) AND (baricitinib OR olumiant))

Resultados: 2 revisões completas

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados de fase III, estudos observacionais e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos sendo tratados com baricitinibe.
- Comparação direta ou indireta MMCDs biológicos e tofacitinibe.

5.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

5.4.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (67), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

5.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (67), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo na Figura 4.

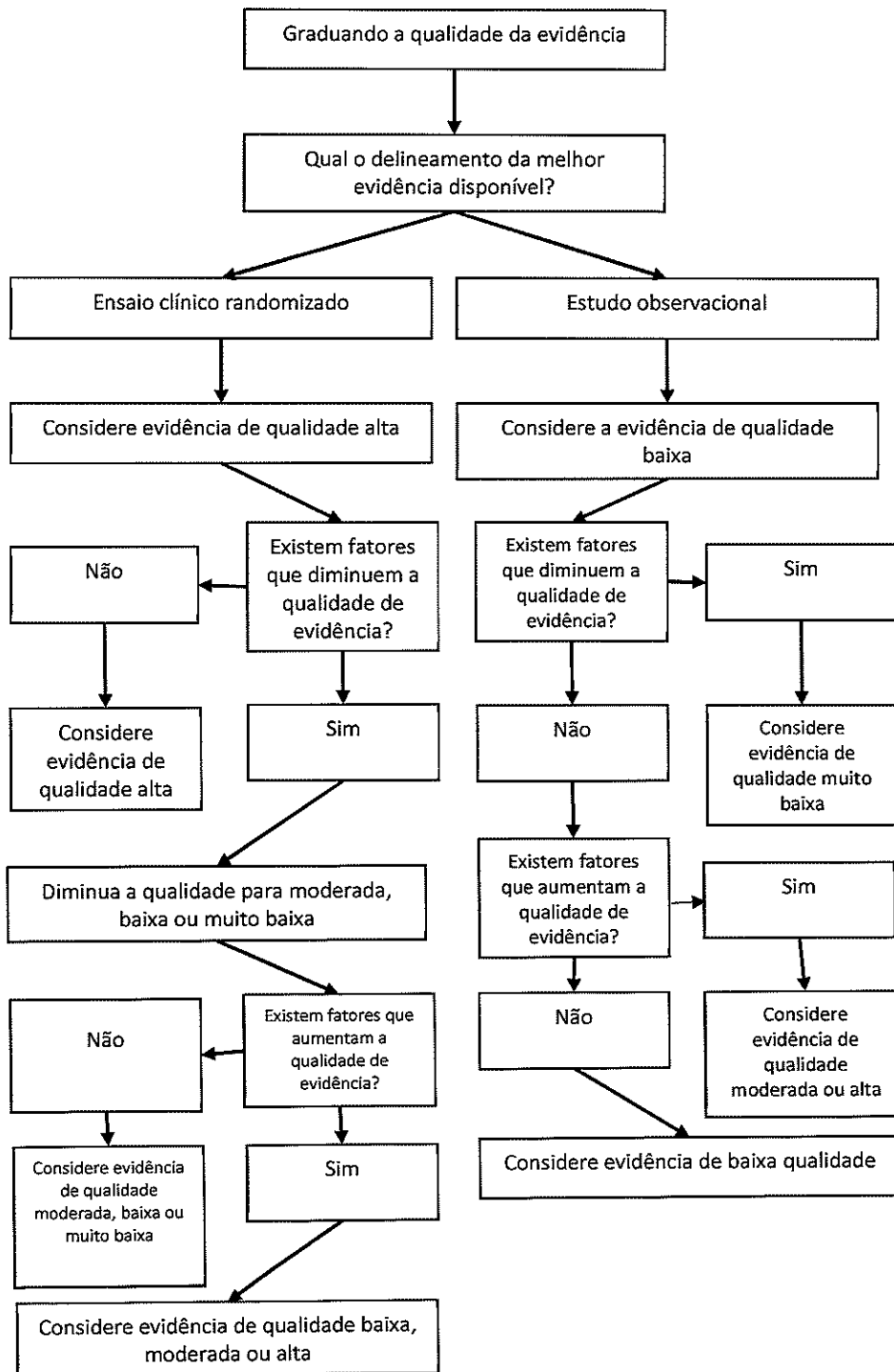


Figura 4. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde 2014.

(67)

5.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

5.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da estratégia de busca sem comparador e utilizando as buscas nas bases de dados, 60 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 15 citações para leitura na íntegra. Destas, 3 citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 5; Tabela 9).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto e, os principais resultados dos estudos encontram-se apresentados na Tabela 14, com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação (Anexo 5). Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 6.

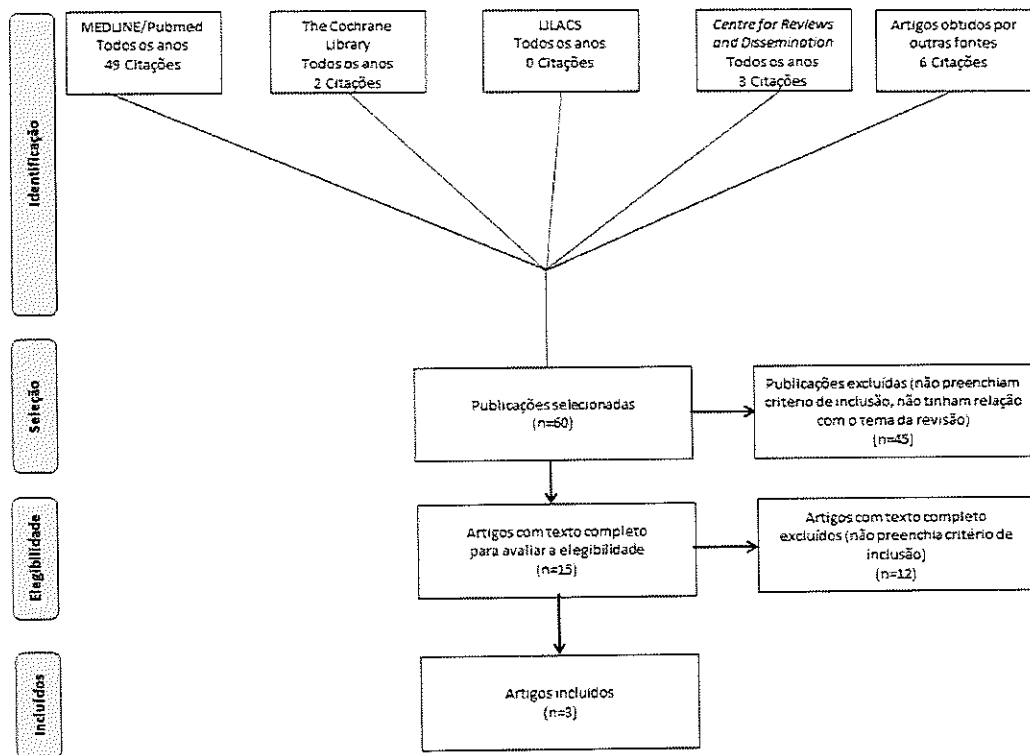


Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 9. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autor	Publicação	Ano	Referência
Taylor <i>et al.</i>	<i>The New England Journal Of Medicine</i>	2017	(12)
Keystone <i>et al.</i>	<i>Ann Rheum Dis</i>	2017	(68)
Bae <i>et al.</i>	<i>Z Rheumatol</i>	2018	(69)

5.5.2 Descrição dos estudos selecionados

Ensaio clínico randomizados

Estudo RA-BEAM

Ensaio clínico randomizado de fase III com pacientes que responderam inadequadamente ao MTX e sem uso prévio de MMCD biológico – 1ª linha com MMCD biológico

Baricitinibe 4 mg foi administrado uma vez ao dia e os comparadores considerados foram placebo e adalimumabe.

Taylor 2017 (12)

Taylor *et al.*, 2017 (12), desenvolveram um estudo clínico, de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e por um comparador ativo, com objetivo de avaliar a atividade da doença, a preservação estrutural das articulações, os desfechos reportados pelos pacientes (PROs) e a segurança do uso de baricitinibe no tratamento de pacientes com artrite reumatoide, que apresentaram resposta inadequada ao tratamento com MTX.

Para isso, pacientes a partir de 18 anos, com artrite reumatoide ativa ($\geq 6/68$ articulações dolorosas, $\geq 6/66$ articulações edemaciadas e nível de proteína C reativa sérica de alta sensibilidade ≥ 6 mg/L) e resposta inadequada ao tratamento com MTX, tendo recebido 12 semanas ou mais desta terapia previamente, foram selecionados para o estudo. Os principais critérios de exclusão do estudo foram terapia prévia com MMCDs biológicos, alterações laboratoriais e infecções sérias recentes. Pacientes com evidência de tuberculose latente

puderam ser incluídos no estudo se estivessem em tratamento por quatro ou mais semanas antes da randomização. O estudo teve duração de 52 semanas.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 3:3:2 para os grupos de tratamento com placebo, baricitinibe (4 mg/dia) e adalimumabe (40 mg a cada duas semanas), sempre em adição a MTX. Na semana 24, pacientes inicialmente no grupo placebo também passaram a receber baricitinibe. Os pacientes que apresentavam taxa de filtração glomerular entre 40 e 60 ml por 1,73 m² foram tratados com doses reduzidas de baricitinibe (2 mg/dia).

Na semana 16, os pacientes que não apresentaram contagem de articulações dolorosas e edemaciadas reduzidas em pelo menos 20% em relação ao *baseline*, tanto na semana 14, quanto na semana 16, receberam tratamento de resgate com baricitinibe 4 mg em regime aberto e foram considerados não respondedores para o tratamento inicial (cego). Os pacientes que completaram as 52 semanas de estudo foram convidados a participar de um estudo de extensão para análise das respostas a longo prazo, e os que não entraram nesta extensão foram acompanhados por aproximadamente 28 dias após o fim do estudo.

O desfecho primário do estudo foi a avaliação da proporção de pacientes que alcançou resposta ACR20 na semana 12⁸, numa comparação que objetivava mostrar a superioridade de baricitinibe *versus* placebo. Os desfechos secundários foram comparações de progressão do dano articular a partir do *baseline* até a semana 24 avaliada por radiografia, variações na função física avaliada pelo *Health Assessment Questionnaire* - Índice de Incapacidade (HAQ-DI) (variação: 0 a 3, com escores mais elevados indicando maior incapacidade), atividade da doença avaliada pelo DAS28 com o uso de proteína C-reativa de alta sensibilidade (DAS28-PCR), taxa de remissão e baixa atividade da doença avaliadas pelo SDAI e CDAI e PROs registrados diariamente por meio de um diário eletrônico. Outros desfechos avaliados foram taxas de respostas ACR50, ACR70 (melhora de 50% e 70%, respectivamente¹), DAS28 com o uso de velocidade de hemossedimentação (DAS28-VHS), e segurança.

Importante ressaltar que os desfechos secundários pré-especificados envolviam não só comparações de superioridade de baricitinibe *versus* placebo, mas também comparações de não-inferioridade e de superioridade de baricitinibe *versus* adalimumabe, sendo as principais

⁸ As respostas ACR20/ACR50/ACR70 são reduções de 20%/50%/70% ou mais no número de articulações dolorosas e edemaciadas e melhoras de 20%/50%/70% ou mais em pelo menos três das principais medidas de ACR: avaliação do paciente sobre a dor, avaliação global da doença realizada por um médico, avaliação global da doença pelo paciente, função física avaliada pelo *Health Assessment Questionnaire* - Índice de Incapacidade (HAQ-DI), e o nível de reagente de fase aguda.

análises de superioridade desenhadas para as respostas ACR20 e redução de DAS-28 PCR ambas na semana 12.

No total, dos 1.307 pacientes randomizados (488 pacientes no grupo placebo, 487 no grupo baricitinibe e 330 no grupo adalimumabe), 1.305 foram tratados e qualificados para a análise. As características clínicas e demográficas no *baseline* foram similares entre os grupos. A maioria dos pacientes (>99%) também recebeu MTX.

Na semana 12, a resposta ACR20 foi atingida por 70% dos pacientes no grupo baricitinibe e apenas por 40% no grupo placebo, com $p < 0,001$, comprovando a superioridade de baricitinibe no desfecho primário do estudo. Na avaliação deste mesmo índice (ACR20 na semana 12) a comparação entre as taxas de resposta atingidas por baricitinibe e adalimumabe foi de 70% *versus* 61%, comprovando a superioridade de baricitinibe *versus* adalimumabe no desfecho secundário pré-especificado do estudo (Figura 6).

Em mais detalhes: baricitinibe foi primeiramente demonstrado como não-inferior ao adalimumabe na semana 12 para a resposta ACR20, respeitando a margem de não-inferioridade pré-definida de -12% (70% para baricitinibe e 61% para adalimumabe: diferença de 9% com intervalo de confiança [IC] 95% para a diferença entre os grupos de 2% a 15%). Em seguida, de acordo com a metodologia estatística que respeitou guias atuais e requerimentos regulatórios, baricitinibe foi analisado e considerado significativamente superior ao adalimumabe ($p=0,01$).

Resposta ACR20

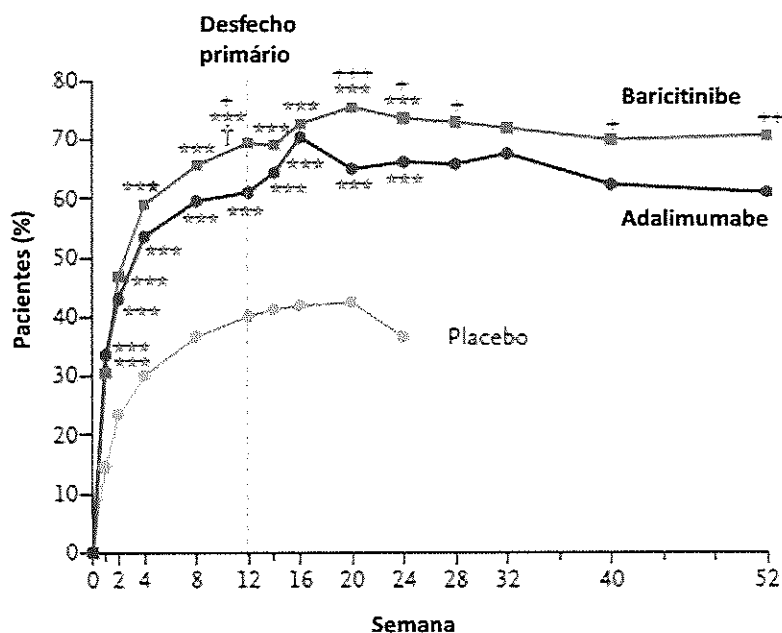


Figura 6. Resposta ACR20 por grupo de tratamento. Taylor 2017. (12)

O gráfico apresenta a porcentagem de pacientes que tiveram 20% de melhora de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR).

***: $p < 0,001$ para análises comparando o baricitinibe na dose de 4 mg ou o adalimumabe com placebo, sem ajuste para múltiplas comparações;

+: $p \leq 0,05$; ++: $p \leq 0,01$ e +++: $p < 0,001$ para análises comparando 4 mg de baricitinibe com adalimumabe, sem ajuste para múltiplas comparações.

Melhoras significativas com o uso de baricitinibe foram reportadas na semana 12 e 24 *versus* placebo em todos os desfechos secundários avaliados pelo estudo, incluindo DAS28-PCR, HAQ-DI, SDAI (Figura 7, Figura 8, Figura 9, respectivamente) e avaliações diárias (rigidez matinal articular, pior fadiga e pior dor articular).

Adicionalmente, baricitinibe foi superior ao adalimumabe de acordo com a variação média em DAS28-PCR na semana 12 (-2,24 para baricitinibe *versus* -1,95 para adalimumabe; $p < 0,001$), outro desfecho de superioridade pré-especificado (Figura 7). Resultados estatisticamente significativos para essa comparação (a favor de baricitinibe) também foram observados na semana 24 e 52 para o DAS28-PCR (Figura 7), nas semanas 12, 24 e 52 para HAQ-DI (Figura 8) e na semana 12 para SDAI (Figura 9).

DAS28-PCR

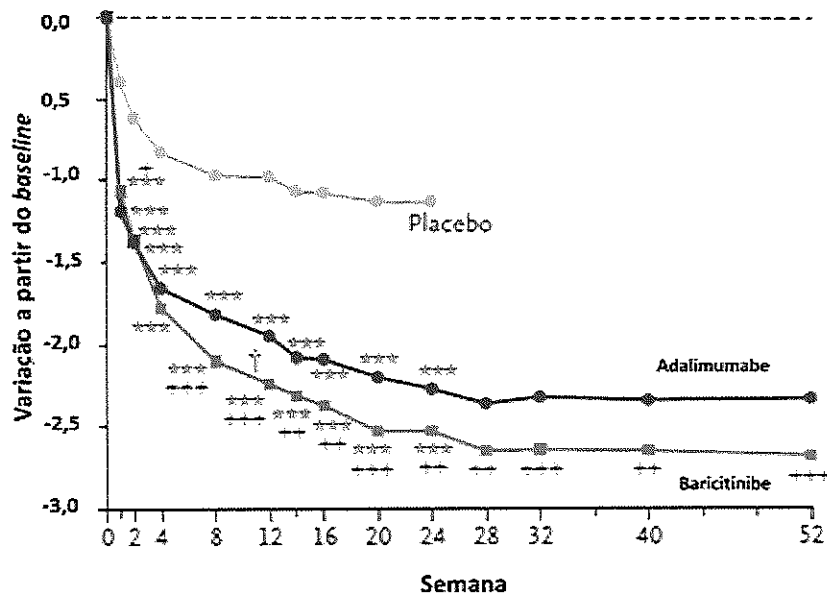


Figura 7. DAS28-PCR por grupo de tratamento. Taylor 2017. (12)

DAS28-CRP: *Disease Activity Score for 28 joints* com o uso de proteína C-reativa de alta sensibilidade.

***: $p < 0,001$ para análises comparando o baricitinibe na dose de 4 mg ou o adalimumabe com placebo, sem ajuste para múltiplas comparações;

+: $p \leq 0,05$; ++: $p \leq 0,01$ e +++: $p < 0,001$ para análises comparando 4 mg de baricitinibe com adalimumabe, sem ajuste para múltiplas comparações.

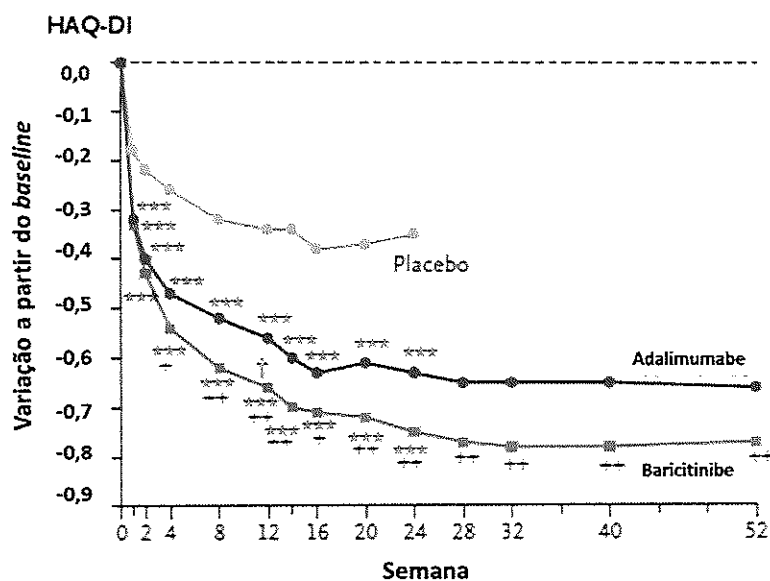


Figura 8. HAQ-DI por grupo de tratamento. Taylor 2017. (12)

HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire* - Índice de Incapacidade (funcionalidade física).

***: $p < 0,001$ para análises comparando o baricitinibe na dose de 4 mg ou o adalimumabe com placebo, sem ajuste para múltiplas comparações;

+ : $p \leq 0,05$; ++ : $p \leq 0,01$ e +++ : $p < 0,001$ para análises comparando 4 mg de baricitinibe com adalimumabe, sem ajuste para múltiplas comparações.

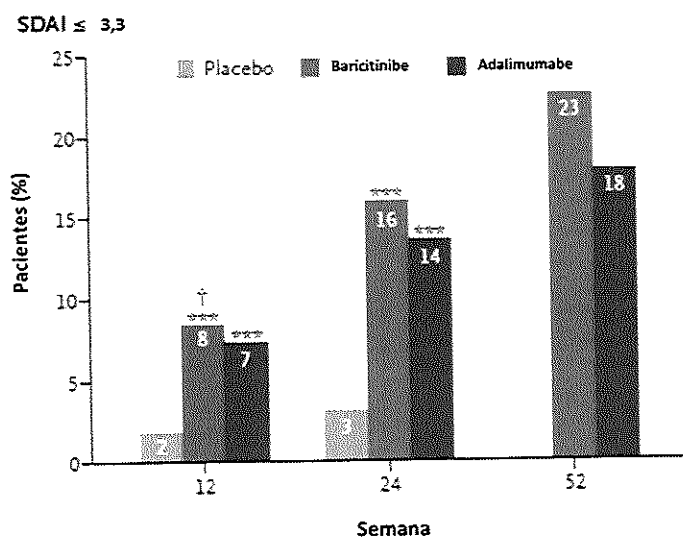


Figura 9. SDAI por grupo de tratamento. Taylor 2017. (12)

SDAI: *Simplified Disease Activity Index*.

***: $p < 0,001$ para análises comparando o baricitinibe na dose de 4 mg ou o adalimumabe com placebo, sem ajuste para múltiplas comparações; Um punhal indica que as comparações entre o baricitinibe e placebo e entre baricitinibe e adalimumabe em relação aos desfechos secundários primário e principal são estatisticamente significativas.

Uma redução significativa na progressão radiográfica do dano estrutural das articulações foi vista na semana 24 para baricitinibe na comparação com placebo (Figura 10).

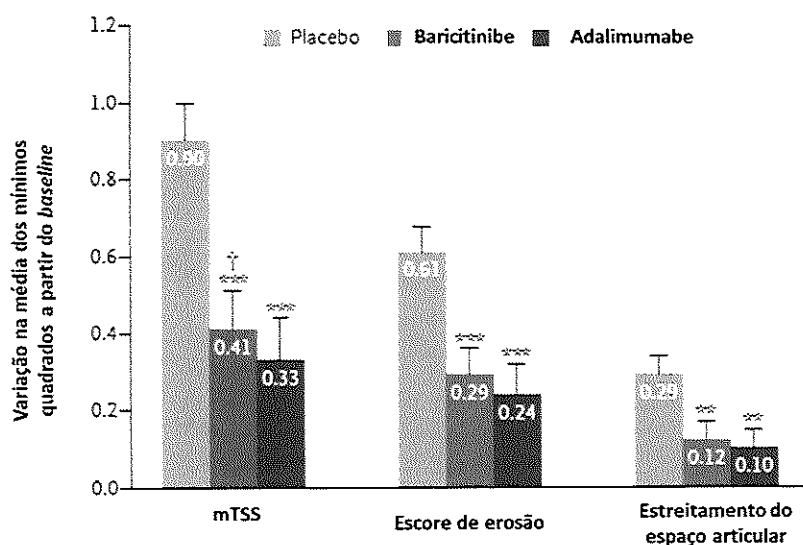


Figura 10. Inibição da progressão radiológica do dano estrutural das articulações na semana 24. Taylor 2017. (12)

A variação da média dos mínimos quadrados na progressão estrutural a partir do *baseline* foi avaliada com o uso da modificação de van der Heijde do escore total de Sharp (mTSS), com pontuação variando de 0 a 448, com maior pontuação indicando maior dano articular estrutural. Também são mostrados os escores para erosão e estreitamento do espaço articular. Esta avaliação incluiu todos os pacientes com uma medida basal e pelo menos uma radiografia pós-*baseline* para a avaliação da progressão do dano articular estrutural, que totalizou 1234 pacientes na semana 24. Barras T denotam o erro padrão. Dois asteriscos denotam $p \leq 0,01$ e três asteriscos $p < 0,001$ para 4 mg de baricitinibe ou adalimumabe *versus* placebo. Um punhal indica que as comparações entre baricitinibe e placebo e entre baricitinibe e adalimumabe em relação ao desfecho primário e principais desfechos secundários são estatisticamente significativas, conforme calculado com o método gráfico para múltiplos testes, com a taxa de erro no estudo fortemente controlada em um nível alfa de 0,05 para comparações múltiplas.

Resultados para a comparação de baricitinibe com placebo e adalimumabe para outros desfechos secundários e exploratórios podem ser observados nas Figura 11, Figura 12 e Figura 13. Destaca-se que para a comparação entre baricitinibe e adalimumabe também foram observados resultados significativos a favor de baricitinibe para resposta ACR50 (incluindo semana 12 e 52) e ACR70 (incluindo semana 12 e 24) (Figura 11).

Destaca-se ainda que as medidas de eficácia, assim como as diferenças demonstradas *versus* adalimumabe, além de serem rapidamente atingidas, foram mantidas ou melhoradas ao longo das 52 semanas.

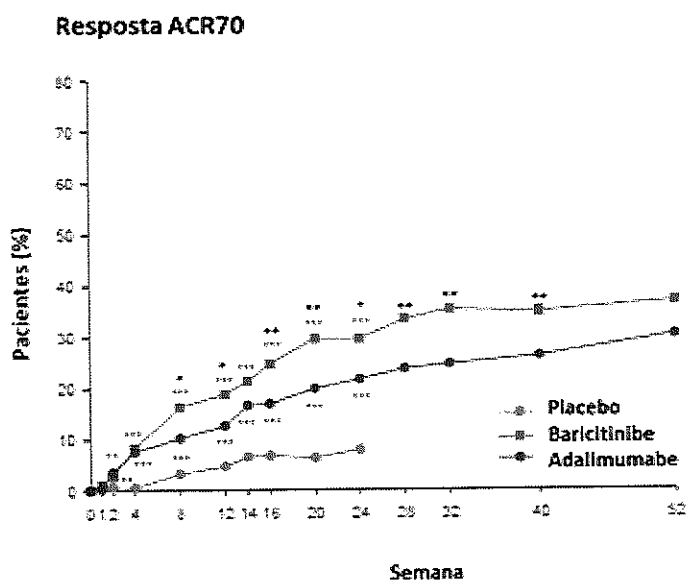


Figura 11. Resposta ACR70 por grupo de tratamento. Taylor 2017. (12)

O gráfico apresenta a porcentagem de pacientes que tiveram 70% de melhora de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR).

*: $p \leq 0,05$; **: $p \leq 0,01$; ***: $p \leq 0,001$ baricitinibe 4 mg ou adalimumabe *versus* placebo;

+ $p \leq 0,05$; ++: $p \leq 0,01$; +++: $p \leq 0,001$ baricitinibe 4 mg *versus* adalimumabe por regressão logística, sem controle para comparações múltiplas.

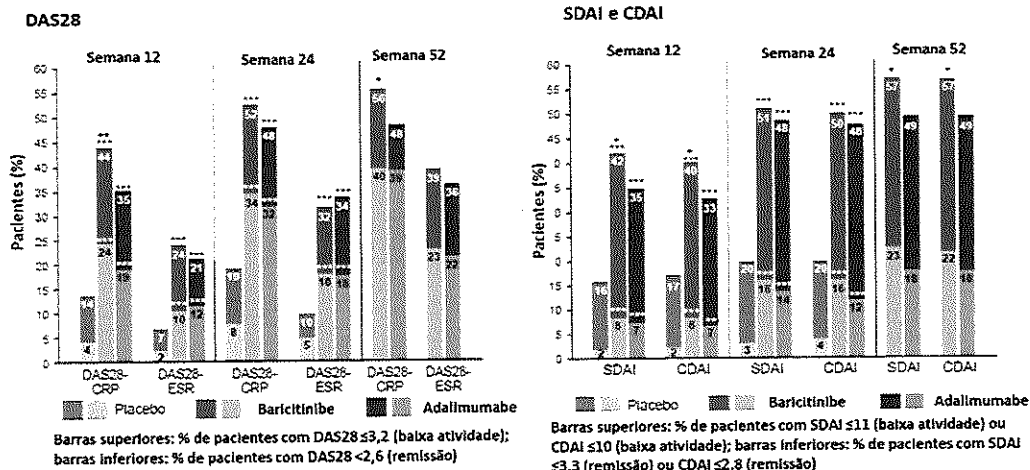


Figura 12. DAS28-CRP/DAS28-VHS, SDAI e CDAI por grupo de tratamento. Taylor 2017. (12)

DAS28-PCR: Disease Activity Score for 28 joints com o uso de proteína C-reativa de alta sensibilidade; DAS28-VHS: Disease Activity Score for 28 joints com a taxa de sedimentação de eritrócitos; SDAI: Simplified Disease Activity Index. CDAI: Clinical Disease Activity Index.

*: $p \leq 0,05$; **: $p \leq 0,01$; ***: $p \leq 0,001$ baricitinibe 4 mg ou adalimumabe versus placebo;

+ $p \leq 0,05$; ++ $p \leq 0,01$; +++ $p \leq 0,001$ baricitinibe 4 mg versus adalimumabe por regressão logística, sem controle para comparações múltiplas.

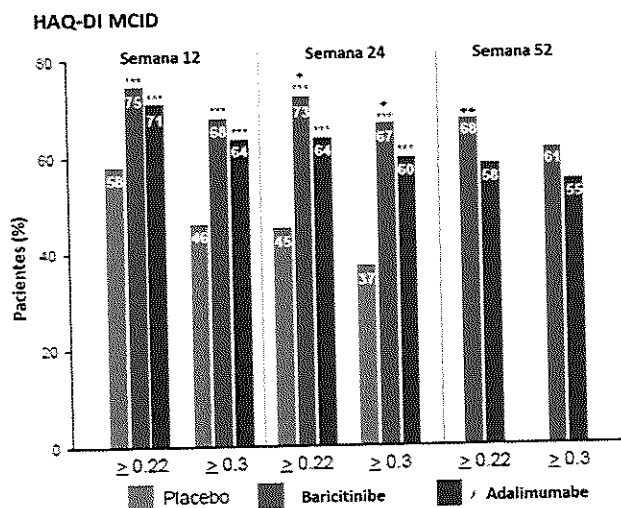


Figura 13. HAQ-DI MCID por grupo de tratamento. Taylor 2017. (12)

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire - Índice de Incapacidade; MCID: diferença mínima clinicamente importante.

*: $p \leq 0,05$; **: $p \leq 0,01$; ***: $p \leq 0,001$ baricitinibe 4 mg ou adalimumabe versus placebo;

+ p≤0,05; ++: p≤0,01; +++: p≤0,001 baricitinibe 4 mg *versus* adalimumabe por regressão logística, sem controle para comparações múltiplas.

Melhoras significativas em diversas medidas de eficácia, como taxa de resposta ACR20, DAS28-PCR e PROs foram observadas logo a partir da semana 2, 3 e 4 com o uso de baricitinibe *versus* adalimumabe.

Quanto à segurança, as taxas de descontinuação devido à ocorrência de EAs a partir do *baseline* até a semana 24 foram de 3% no grupo placebo, 5% no grupo baricitinibe e 2% com adalimumabe. As taxas de EAs sérios (EASs) até a semana 24 foram de 5% no grupo placebo, 5% no grupo baricitinibe e 2% no grupo adalimumabe. Cinco óbitos foram reportados, sendo um no grupo placebo, dois no grupo baricitinibe e um no grupo adalimumabe. As taxas de neoplasias malignas ao longo das 24 semanas foram menores que 1% nos grupos placebo e baricitinibe e 0% com adalimumabe.

A ocorrência de EAs foi mais frequente nos grupos tratados com tratamento ativos, quando comparados ao grupo tratado com placebo. As taxas de infecções sérias foram similares nos grupos placebo, baricitinibe e adalimumabe ao longo de 24 semanas (1%, 1% e <1%, respectivamente). Na semana 52, os grupos de tratamentos ativos apresentaram um aumento nessa taxa, com valores de 2% para ambos os grupos.

Casos de herpes zoster foram reportados em 2 de 488 pacientes do grupo placebo (<1%) em 24 semanas, em 7 de 487 pacientes do grupo baricitinibe (1%) e em 4 de 330 pacientes do grupo adalimumabe (1%) entre a semana 0 e a semana 24. Em 52 semanas, os números de casos de herpes zoster nos grupos baricitinibe e adalimumabe foram de 11 (2%) e 5 (2%), respectivamente. Um paciente do grupo baricitinibe apresentou herpes zoster com erupção cutânea que foi distribuída para além do sítio primário, porém o paciente se recuperou sem maiores complicações.

Os autores concluíram que o uso de baricitinibe para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide que apresentaram resposta inadequada ao tratamento com MTX foi associado a melhoras clínicas significativamente maiores quando comparado com o uso de adalimumabe (+MTX) e placebo (+MTX).

Keystone 2017 (68)

Keystone *et al.*, 2017 (68), realizaram a avaliação dos PROs nos pacientes com artrite reumatoide tratados com baricitinibe, que foram acompanhados no estudo conduzido por Taylor *et al.*, 2017 (12), previamente descrito nesse dossiê.

PROs incluíram o escore do índice SF-36, EuroQol 5-D (EQ-5D) e escala visual analógica de dor, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F), HAQ-DI, *Patient's Global Assessment of Disease Activity* (PtGA), avaliação da dor feita pelos pacientes, *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Rheumatoid Arthritis* (WPAI-RA), e medidas coletadas diariamente pelo paciente, como duração e gravidade da rigidez matinal articular, pior fadiga e pior dor articular.

Os resultados para HAQ-DI, PtGA e dor estão descritos na Tabela 10. Comparado ao adalimumabe, baricitinibe apresentou melhoras estatisticamente significativas no HAQ-DI logo na semana 4 (com menores escores indicando melhora na função física, logo, menor incapacidade), e logo na semana 2 para PtGA e dor (com maiores escores indicando maior atividade da doença ou dor). Essas melhoras foram mantidas na semana 12 e ao longo das 52 semanas. O percentual de pacientes que relatou melhoras que alcançaram ou ultrapassaram a diferença mínima clinicamente importante de $\geq 0,22$ para HAQ-DI na semana 12 foi de 58% para o placebo, 75% para baricitinibe e 71% para adalimumabe ($p \leq 0,001$ para baricitinibe *versus* placebo e $p=0,302$ *versus* adalimumabe) e de 68% e 58%, na semana 52, para baricitinibe *versus* adalimumabe ($p \leq 0,01$).

Os resultados para os escores de EQ-5D e EVA também encontram-se descritos na Tabela 10. Para EQ-5D observa-se que na semana 52, diferenças estatisticamente significativas foram observadas para baricitinibe na comparação *versus* adalimumabe. Para avaliação da EVA na semana 12, observou-se que, melhoras significativas foram observadas apenas para pacientes tratados com baricitinibe ($p \leq 0,001$ *versus* placebo e $p \leq 0,01$ *versus* adalimumabe). Esta foi mantida ao longo da semana 52 na comparação de baricitinibe *versus* adalimumabe ($p \leq 0,001$).

Tabela 10. Variação da média dos mínimos quadrados no *baseline* na semana 12 e 52 para os PROs. Adaptado de Keystone 2017. (68)

	Semana 12				Semana 52			
	Placebo (n=488)	Baricitinibe (n=487)	Adalimumabe (n=330)	Baricitinibe (n=487)	Adalimumabe (n=330)			
PROs (IC 95%)								
Função Física (HAQ-DI)	-0,34 (-0,39 a -0,29)	-0,66***†† (-0,71 a -0,61)	-0,56*** (-0,62 a -0,50)	-0,77††† (-0,83 a -0,71)	-0,66 (-0,73 a -0,59)			
Patient's Global Assessment of Disease Activity	-16,7 (-18,9 a -14,6)	-31,2*** †† (-33,3a -29,1)	-26,6*** (-29,1 a -24,1)	-36,3†††† (-38,7 a -33,9)	-30,3 (-33,1 a -27,5)			
Patient's Assessment of Pain	-17,1 (-19,4 a -14,9)	-31,5*** †† (-33,7 a -29,3)	-26,4*** (-29,0 a -23,7)	-36,1†††† (-38,6 a -33,7)	-30,3 (-33,1 a -27,5)			
EuroQoL-5-Dimensions								
Health State Index Score								
Algoritmo Reino Unido	0,102 (0,084 a 0,119)	0,184*** (0,167 a 0,202)	0,167*** (0,146 a 0,188)	0,217† (0,197 a 0,238)	0,182 (0,158 a 0,206)			
Algoritmo Estados Unidos	0,071 (0,058 a 0,083)	0,130*** (0,118 a 0,142)	0,117*** (0,102 a 0,131)	0,154† (0,139 a 0,169)	0,129 (0,112 a 0,146)			
EVA	7,7 (5,6 a 9,8)	14,8*** †† (12,8 a 16,9)	10,1 (7,7 a 12,6)	19,1†††† (16,6 a 21,5)	11,5 (8,8 a 14,5)			

Resultados significativos para baricitinibe na comparação versus adalimumabe estão em negrito. IC: intervalo de confiança; PROs: desfecho reportado pelo paciente; EVA: escala visual analógica; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*.

* p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 versus placebo.

†p<0,05; ††p<0,01; †††p<0,001 versus adalimumabe.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

O tratamento com baricitinibe resultou em uma melhora estatisticamente significativa *versus* placebo e adalimumabe na duração e gravidade da rigidez matinal, pior fadiga e pior dor articular na semana 12. As melhoras vistas para baricitinibe *versus* adalimumabe foram observadas a partir da semana 2 para o desfecho da piora da dor articular, a partir da semana 4 para a gravidade da rigidez matinal e na semana 8 para a pior fadiga

O tratamento com baricitinibe ou adalimumabe foi associado com melhoras significativas em FACIT-F na semana 4 ($p \leq 0,001$ para baricitinibe *versus* placebo; $p \leq 0,01$ para adalimumabe *versus* placebo). As melhoras no escore FACIT-F foram sustentadas na semana 24 para baricitinibe e adalimumabe *versus* placebo ($p \leq 0,001$) e foram estatisticamente significativas nas semanas 20, 28 e 52 para baricitinibe *versus* adalimumabe ($p \leq 0,05$).

Com relação à QVRS, os pacientes tratados com baricitinibe ou adalimumabe mostraram diferenças estatisticamente significativas em comparação com o placebo na maioria dos oito domínios do SF-36 na semana 12. Comparado com o grupo de adalimumabe, os pacientes tratados com baricitinibe apresentaram melhora estatisticamente significativa na maioria dos domínios na semana 52, exceto para o domínio da saúde mental (Tabela 11).

Em comparação com o placebo, o escore dos componentes físicos do SF-36 apresentou melhoras estatisticamente significativa nos pacientes tratados com baricitinibe e adalimumabe na semana 4. Essa melhora foi mantida até as semanas 12 e 52. Na semana 12, as porcentagens de pacientes que alcançaram ou ultrapassaram a diferença mínima clinicamente importante (≥ 5) nos grupos placebo, baricitinibe e adalimumabe, respectivamente, foram de 40%, 65% e 56% na semana 12 (para ambos os grupos ativos *versus* placebo: $p \leq 0,001$ e baricitinibe *versus* adalimumabe: $p \leq 0,05$). Na semana 52 essas porcentagens foram de 60% e 52% nos grupos baricitinibe e adalimumabe (com $p \leq 0,05$ para a comparação baricitinibe *versus* adalimumabe).

Tabela 11. Valores do *baseline* e média dos mínimos quadrados a partir do *baseline* nas semanas 12 e 52 para os escores dos domínios de SF-36.
Adaptado de Keystone 2017. (68)

	Média no <i>baseline</i> (DP)			Semana 12 – Média dos mínimos quadrados			Semana 52 – Média dos mínimos quadrados		
	Placebo (n=488)	Baricitinibe (n=487)	Adalimumabe (n=330)	Placebo (n=488)	Baricitinibe (n=487)	Adalimumabe (n=330)	Baricitinibe (n=487)	Adalimumabe (n=330)	
Escores dos domínios de SF-36									
Funcionamento físico	32,3 (10,2)	32,3 (10,2)	31,6 (10,7)	4,3	8,0****	6,8***	9,9†	8,4	
Função física	33,5 (10,3)	35,5 (10,3)	34,5 (10,5)	4,4	7,8***	6,7***	9,4††	7,5	
Dor corporal	34,6 (7,5)	34,6 (7,5)	34,5 (8,5)	4,6	9,1****	7,6***	11,2†	9,7	
Saúde geral	37,3 (8,1)	37,3 (8,1)	36,3 (8,7)	3,1	5,4***	4,5†††	6,1†	4,8	
Vitalidade	43,8 (9,5)	43,8 (9,5)	43,2 (10,5)	3,9	6,4***	5,7†††	7,9†	6,6	
Funcionamento social	40,9 (11,6)	40,9 (11,6)	4,0 (12,2)	3,0	5,6***	4,4*	6,6††	4,6	
Função emocional	41,4 (12,5)	41,4 (12,5)	40,3 (12,9)	3,7	5,1*	4,8	6,6††	5,3	
Saúde mental	42,9 (11,3)	43,3 (11,1)	42,5 (11,5)	3,7	4,0	3,9	5,1	4,4	

*:p<0,05; **: p<0,01; ***: p<0,001 versus placebo; †: p<0,05; ††: p<0,01; †††: p<0,001 versus adalimumabe; SF-36: Short-Form-36; DP: desvio padrão.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Por fim, na semana 12, os pacientes tratados com baricitinibe reportaram melhora estatisticamente significativa *versus* adalimumabe ($p \leq 0,01$), no *Work Productivity and Activity Impairment*. Entre os pacientes empregados (41 a 43%) no *baseline* e que se mantiveram empregados na semana 12, apenas a perda de produtividade no trabalho apresentou melhora estatisticamente significativa na semana 12 com o uso de baricitinibe, quando comparado ao grupo tratado com adalimumabe ($p \leq 0,05$).

O estudo concluiu que os pacientes tratados com baricitinibe apresentaram uma melhora estatisticamente superior em comparação aos pacientes tratados com placebo ou adalimumabe na maioria dos PROs em diferentes domínios de artrite reumatoide, incluindo funcionamento físico, rigidez matinal articular, fadiga, dor e QVRS. Essas melhoras ocorreram nas primeiras semanas de tratamento e foram mantidas durante as 52 semanas.

Revisão sistemática e meta-análise

Bae 2018 (69)

Bae *et al.*, 2018 (69), desenvolveram uma meta-análise Bayesiana, em rede, de estudos clínicos randomizados com o objetivo de investigar a eficácia e a segurança de tofacitinibe e baricitinibe no tratamento de pacientes com artrite reumatoide ativa, com resposta inadequada a MMCDs sintéticos ou biológicos.

Para isso, até abril de 2018, uma revisão da literatura foi realizada utilizando as bases MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Controlled Trials Register*, ACR e EULAR para a identificação de artigos disponíveis. Foram utilizadas as seguintes palavras chaves e termos na pesquisa: “tofacitinib”, “baricitinib”, e “rheumatoid arthritis”.

Foram incluídos estudos clínicos randomizados que se adequassem aos seguintes critérios: (1) comparação de baricitinibe ou tofacitinibe associados a MMCDs sintéticos (incluindo MTX) em relação ao placebo associado a MMCDs sintéticos (incluindo MTX) para o tratamento de artrite reumatoide ativa em pacientes que responderam inadequadamente ao tratamento com MMCDs sintéticos ou biológicos; (2) inclusão de desfechos para a eficácia clínica e segurança de tofacitinibe ou baricitinibe em três ou seis meses e (3) inclusão de pacientes diagnosticados com artrite reumatoide de acordo com o critério ACR de 1987 ou o critério de classificação ACR/EULAR de 2010. Não foram incluídos estudos que apresentassem dados duplicados e dados não adequados para a inclusão.

O desfecho de eficácia foi o número de pacientes que alcançou resposta ACR20 e o desfecho de segurança foi o número de pacientes que relatou a ocorrência de EAs sérios (EASs).

No total, 588 estudos foram identificados nas buscas manuais e eletrônicas. Desses, 17 foram selecionados para a avaliação de texto completo, baseado nos detalhes de título e resumo. Cinco estudos foram excluídos devido à inclusão de pacientes *naïve* de tratamento com MMCDs (n=2), monoterapia (n=2) ou curto período de seguimento (n=1).

Foram incluídos, portanto, 12 (12,70–80) estudos clínicos randomizados, que incluíram um total de 5.883 pacientes (2.964 eventos para eficácia e 206 eventos para segurança). Ao todo 10 estudos apresentaram dados para eficácia e segurança, enquanto dois estudos apresentaram apenas dados relacionados à eficácia. A meta-análise incluiu as dosagens de 5 e 10 mg de tofacitinibe, duas vezes ao dia. Entretanto, considerando as indicações de bula nacional, só serão

descritos nesse dossiê os resultados para tofacitinibe 5 mg, duas vezes ao dia, única dose aprovada para o tratamento da artrite reumatoide. Foram incluídas as dosagens de 2 e 4 mg de baricitinibe, uma vez ao dia, e as duas serão consideradas, uma vez que como descrito anteriormente, as duas doses são aprovadas na bula nacional para tratamento da artrite reumatoide, sendo 4 mg a dose padrão e 2 mg a dose para populações especiais.

Foram incluídas comparações pareadas, sendo 10 comparações diretas e 6 intervenções (tofacitinibe 5 mg+ MTX, tofacitinibe 10 mg + MTX, baricitinibe 2 mg + MTX, baricitinibe 4 mg + MTX, adalimumabe 40 mg uma vez a cada 2 semanas + MTX e placebo + MTX). Os escores de Jadad dos estudos variaram entre 3 e 5, indicando alta qualidade geral dos estudos.

Em relação ao desfecho de eficácia, todas as intervenções apresentaram resultados significativos *versus* placebo + MTX. Adicionalmente, uma tendência de maior eficácia com baricitinibe 4 mg + MTX, baricitinibe 2 mg + MTX e tofacitinibe 5 mg + MTX *versus* adalimumabe + MTX foi notada (Figura 14). Ainda, o *ranking* de probabilidade de melhor tratamento com base na *surface under the cumulative ranking* (SUCRA) indicou que, dentre as opções consideradas neste dossiê, baricitinibe 4 mg + MTX (SUCRA=0,774) teve a maior probabilidade de ser o melhor tratamento em termos de taxa de resposta ACR20, seguido de baricitinibe 2 mg + MTX (SUCRA = 0,552), tofacitinibe 5 mg + MTX (SUCRA=0,512), adalimumabe + MTX (SUCRA=0,297) e placebo + MTX (SUCRA<0,001).

Baricitinibe 4 mg + MTX				
1,14 (0,77 a 1,70)	Baricitinibe 2 mg + MTX			
1,17 (0,72 a 1,76)	1,03 (0,59 a 1,62)	Tofacitinibe 5 mg + MTX		
1,39 (0,86 a 2,24)	1,22 (0,70 a 2,13)	1,18 (0,78 a 2,01)	Adalimumabe + MTX	
3,35 (2,51 a 4,70)	2,95 (2,04 a 4,43)	2,87 (2,18 a 4,27)	2,41 (1,62 a 3,79)	Placebo + MTX

Figura 14. Resultados da análise em rede de eficácia (resposta ACR20) comparando os efeitos de todos os tratamentos, incluindo odds ratio e IC 95%.* Bae 2018. (69)

IC: intervalo de confiança; *: odds ratio > 1 indica que os tratamentos na parte superior esquerda são melhores.

O número de EASs no grupo adalimumabe + MTX, baricitinibe 2 mg + MTX, placebo + MTX e baricitinibe 4 mg + MTX tendeu a ser menor, quando comparados ao grupo tofacitinibe 5 mg + MTX. O *ranking* de probabilidade com base nos valores SUCRA indicou que o tratamento mais seguro foi adalimumabe + MTX (SUCRA=0,877), seguido de baricitinibe 2 mg + MTX (SUCRA=0,782), placebo + MTX (SUCRA=0,475) e baricitinibe 4 mg + MTX (SUCRA=4,74). Tofacitinibe 5 mg + MTX apresentou a menor probabilidade de ser o mais seguro com SUCRA igual a 0,184.

A comparação em relação à tolerabilidade entre adalimumabe e baricitinibe 2 mg, ambos associados a MTX, apresentou um *odds ratio* (OR) de 0,82 (IC 95%: 0,25 a 2,50); para adalimumabe + MTX *versus* baricitinibe 4 mg + MTX, encontrou-se OR de 0,56 (IC 95%: 0,21 a 1,50). Adicionalmente, a comparação entre baricitinibe 2 e 4 mg + MTX com tofacitinibe 5 mg + MTX resultou em ORs de 0,48 (IC 95%: 0,17 a 1,34) e 0,70 (IC 95%: 0,30 a 1,72), respectivamente.

A avaliação de inconsistências indicou uma baixa possibilidade de estas afetarem significativamente os resultados da meta-análise em rede. Adicionalmente, os resultados utilizando modelos de efeitos fixos e aleatórios levaram à mesma interpretação, indicando que os resultados observados podem ser considerados robustos.

Os autores concluíram que, dentre as alternativas consideradas neste dossiê, baricitinibe 4 mg + MTX foi a intervenção com maior probabilidade de ser a mais eficaz para o tratamento da artrite reumatoide ativa, após resposta inadequada ao tratamento com MMCDs sintéticos ou biológicos, não sendo associado a nenhum risco significativo de ocorrência de EASs.

Considerações sobre as evidências científicas x posicionamento de baricitinibe:

A eficácia e segurança de baricitinibe foi avaliada por meio de quatro ensaios clínicos randomizados de fase III: RA-BEAM, RA-BEACON, RA-BUILD e RA-BEGIN (Tabela 12). Porém, considerando os parâmetros definidos na pergunta de pesquisa deste documento (Tabela 6), apenas o estudo RA-BEAM (12) e a revisão sistemática com meta-análise de Bae *et al.*, 2018 (69) foram incluídos como evidências principais, devido aos comparadores ativos avaliados nos estudos. O estudo RA-BEAM (12), avaliou baricitinibe em pacientes que responderam inadequadamente ao MTX e sem uso prévio de MMCD biológico, ou seja, como no lugar da 1ª linha terapêutica com MMCDs biológicos ou tofacitinibe (compatível com a 2ª etapa do PCDT atual). Já a revisão de Bae *et al.*, 2018 (69), incluiu uma população mista, com pacientes

previamente tratados com MTX ou com MMCD biológicos, ou seja, no lugar da 1ª ou 2ª linha terapêutica com MMCDs biológicos ou tofacitinibe (compatível com 3ª etapa do PCDT atual).

Tabela 12. Ensaios clínicos randomizados mais relevantes para avaliação de eficácia e segurança de baricitinibe.

Estudo	Intervenção e comparador	População	Elegibilidade
RA-BEAM	Baricitinibe 4 mg, placebo e adalimumabe.	Pacientes com artrite reumatoide ativa, que apresentaram resposta inadequada ao tratamento com MTX.	Incluído como evidência principal
RA-BEACON	Baricitinibe 2 e 4 mg e placebo.	Pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave, sem resposta ao tratamento prévio ou intolerantes a MMCD biológico.	Incluído como evidência adicional (placebo como comparador)
RA-BUILD	Baricitinibe 2 e 4 mg e placebo.	Pacientes com artrite reumatoide ativa que responderam inadequadamente ou foram intolerantes a MMCD sintéticos e sem uso prévio de MMCD biológico.	Incluído como evidência adicional (placebo como comparador)
RA-BEGIN	Baricitinibe, baricitinibe + MTX e metotrexato.	Pacientes com artrite reumatoide sem uso prévio de MMCD (sintético convencional ou biológico)	Excluído (população incluiu pacientes virgens de tratamento com MMCD sintético convencional, o que não está aprovado em bula nacional)

MTX: metotrexato; MMCD: medicamento modificador do curso da doença.

Conforme descrito no tópico 2.7 deste dossiê, referente ao tratamento disponível hoje no SUS, de acordo com as recomendações do PCDT vigente (6), a segunda e terceira etapa do tratamento da artrite reumatoide consiste no uso de MMCD biológicos ou tofacitinibe.

- Segunda etapa (fase 3): recomenda-se o uso de MMCD biológico ou tofacitinibe caso a atividade da doença moderada a grave persista após seis meses, com pelo menos dois esquemas de tratamento da primeira etapa;
- Terceira etapa (fase 4): falha terapêutica ou toxicidade inaceitável ao(s) medicamento(s) da segunda etapa – fase 3.

73

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Nesse cenário, observa-se que os MMCDs biológicos hoje disponíveis no SUS, assim como tofacitinibe, podem ser utilizados em pacientes virgens de tratamento com MMCDs biológicos e também em pacientes previamente tratados com esses agentes. (6)

Considerando o posicionamento atual dos MMCDs biológicos e tofacitinibe, julgou-se necessária a descrição do estudo RA-BEACON (*versus* placebo) como uma evidência adicional, pois este configura o principal estudo de baricitinibe em pacientes previamente tratados com MMCDs biológicos, ou seja, pacientes incluídos na terceira etapa (fase 4) de tratamento.

Estudo RA-BEACON

Ensaio clínico randomizado de fase III com pacientes que responderam inadequadamente ou foram intolerantes ao uso de MMCD biológico – 2ª linha com MMCD biológico

Baricitinibe 2mg ou 4 mg foi administrado uma vez ao dia e o comparador considerado foi placebo.

Genovese 2016 (70)

Genovese *et al.*, 2016 (70), conduziram um estudo randomizado, de fase III, duplo cego, controlado por placebo e multicêntrico (178 centros de 24 países), que teve por objetivo descrever os resultados do uso de baricitinibe em pacientes com artrite reumatoide moderada a grave em fase ativa, sem resposta ao tratamento prévio com MMCDs biológicos.

Os pacientes com resposta inadequada ou com EAs inaceitáveis associados a um ou mais anti-TNFs, a outros MMCDs biológicos ou ambos, foram randomizados na proporção de 1:1:1 para receber baricitinibe (2 ou 4 mg/dia), ou placebo, por 24 semanas. Na semana 16, os pacientes com diminuição do inchaço nas articulações $\leq 20\%$ nas semanas 14 e 16 passavam a receber dose de resgate (4 mg/dia de baricitinibe). Os pacientes que completaram o estudo poderiam ingressar numa fase de extensão cega, onde todos receberiam 4 mg de baricitinibe, ou seriam acompanhados por 28 dias após o final do período de tratamento.

Pacientes que receberam tratamento de resgate ou descontinuaram o estudo ou o tratamento de estudo foram, subsequentemente, considerados como não-respondedores (*nonresponse imputation*) para todas as categorias de eficácia, incluindo o desfecho primário do estudo.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com resposta ACR20 em 12 semanas (grupo 4 mg de baricitinibe *versus* placebo). Os desfechos secundários incluíram respostas ACR50/70, escore HAQ-DI, DAS28-PCR ou DAS28-VHS e SDAI ≤ 3 (indicando remissão clínica).

Foram randomizados 527 pacientes (n=176 no grupo placebo, n=174 no grupo de 2 mg de baricitinibe, e n=177 no grupo de 4 mg de baricitinibe). Duzentos e vinte e um (42%), 160 (30%) e 142 (27%) dos pacientes apresentaram tratamento prévio com um, dois ou pelo menos três MMCDs biológicos, com 38% tendo uso prévio de pelo menos um MMCD biológico não anti-TNF. Cerca de 32%, 22% e 19% dos pacientes dos grupos placebo, 2 mg e 4 mg de baricitinibe, respectivamente, receberam dose de resgate, e 18%, 10% e 11% descontinuaram do estudo.

Uma proporção significativamente maior de pacientes do grupo baricitinibe 4 mg apresentou resposta ACR20 em 12 semanas, comparado com o grupo placebo (55% *versus* 27%; $p < 0,001$) atingindo o desfecho primário de superioridade (Figura 15). Diferenças similares foram observadas para os escores HAQ-DI e DAS28-PCR ($p < 0,001$ para ambas comparações), mas não para o SDAI ≤ 3 ($p = 0,14$).

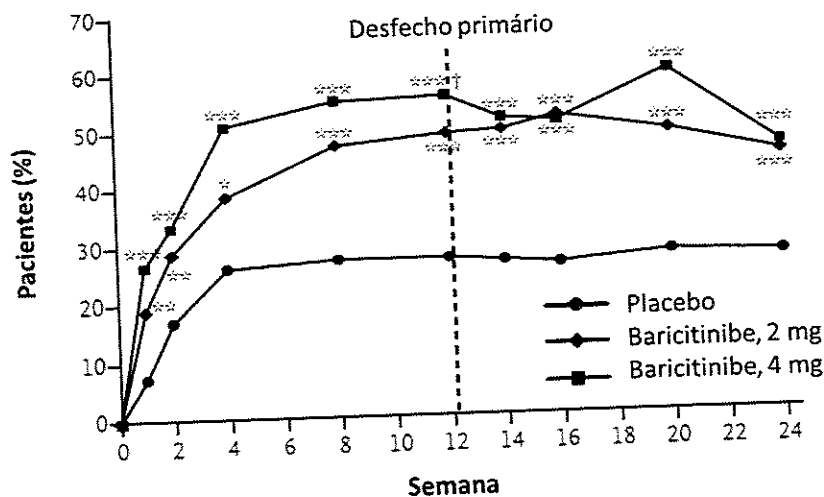


Figura 15. Desfecho primário de eficácia. Adaptado de Genovese, 2016. (70)

São demonstradas as porcentagens de pacientes com resposta ACR20. A linha vertical em 12 semanas indica o desfecho primário. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ para comparações baricitinibe e placebo, com ajuste para múltiplas comparações.

Os resultados para ACR50 e ACR 70 estão apresentados na Figura 16.

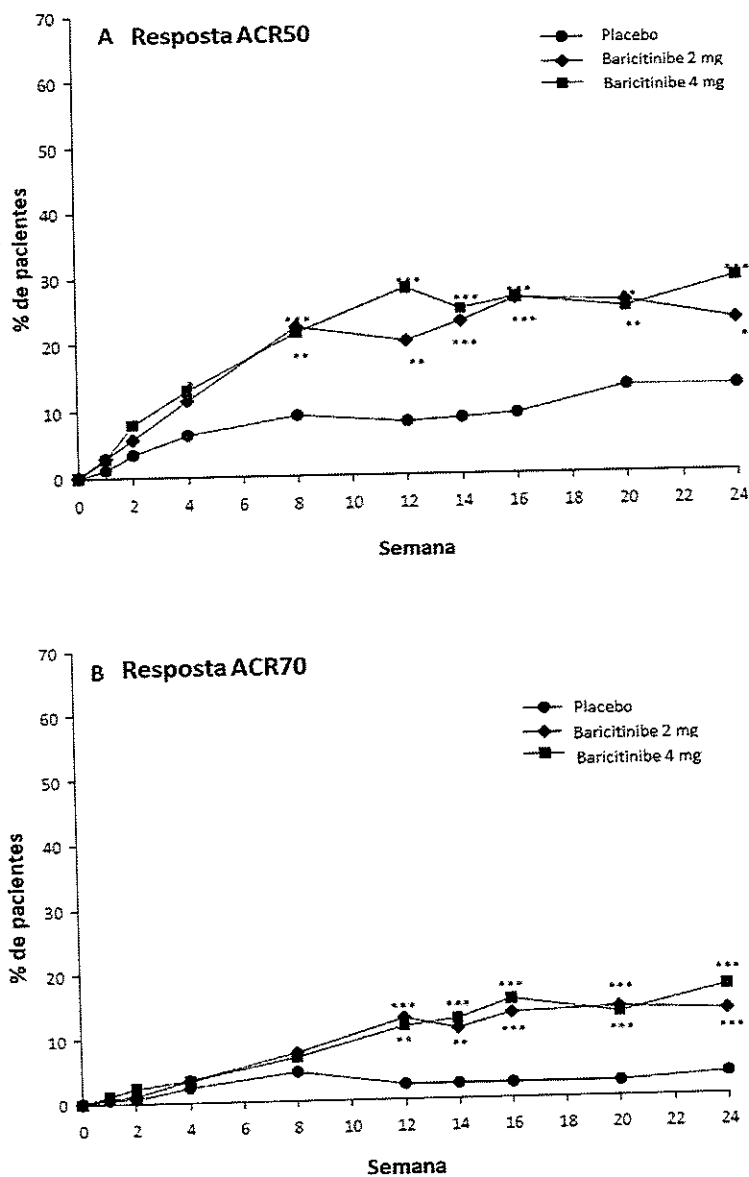


Figura 16. Percentual de pacientes que alcançaram ACR50 (A) e ACR70 (B) ao longo de 24 semanas. Adaptado de Genovese, 2016. (70)

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$ versus placebo.

Com relação à segurança, em 24 semanas, foram contabilizados 69,9, 73,3 e 65,8 eventos por pacientes-ano nos grupos de 2 mg, 4 mg de baricitinibe, e no grupo placebo, respectivamente.

As taxas de EAs foram maiores para pacientes dos grupos 2 mg e 4 mg de baricitinibe *versus* placebo (71% e 77%, respectivamente, *versus* 64%), incluindo infecções (44% e 40%, *versus* 31%). Cerca de 4%, 4% e 6% dos pacientes descontinuaram devido aos EAs. Por sua vez, as taxas de EAS foram 4%, 10% e 7% para os três grupos, respectivamente, e as taxas de infecções sérias foram 2%, 3% e 3%. Foram reportados dois casos de neoplasia, dois de câncer de pele não melanoma, e dois eventos cardiovasculares maiores (MACE), incluindo acidente cerebral encefálico (AVE) no grupo de 4 mg do baricitinibe. Adicionalmente, o tratamento com baricitinibe foi associado à pequena diminuição nos níveis de neutrófilos, e ao aumento dos níveis de creatinina sérica e de lipoproteínas de baixa e alta densidade (LDL e HDL).

Os autores concluíram que, em pacientes com artrite reumatoide com resposta inadequada aos MMCDs biológicos, a dose diária de 4 mg de baricitinibe foi associada com melhoras clínicas estatisticamente significativas. Importante ressaltar que as taxas de resposta ACR20/50/70 encontradas neste estudo com paciente pós falha a biológicos foi pouco inferior às taxas vistas no estudo RA-BEAM com pacientes sem uso prévio de biológicos, mostrando que esta terapia realmente pode ser uma boa opção de tratamento em diversas fases da artrite reumatoide, e ressaltando o robusto resultado de ACR70 na semana 24 no estudo RA-BEACON: 17%.

Smolen 2017 (81)

Smolen *et al.*, 2017 (81), conduziram um estudo com o objetivo de avaliar os PROs com artrite reumatoide moderada a grave em fase ativa, participantes do estudo RA-BEACON (70).

Os PROs analisados consistiram em SF-36, EuroQol 5-D, FACIT-F, HAQ-DI, PtGA, avaliação da dor pelo paciente, duração da pior dor articular, e questionário WPAI para artrite reumatoide, avaliados em 24 semanas.

Ambos grupos de tratamento com baricitinibe apresentaram melhoras significativas na maioria dos PROs, quando comparado com placebo, geralmente mais rápidas e de maior magnitude com doses maiores de baricitinibe (4 mg/dia *versus* 2 mg/dia). Tais melhoras foram mantidas até a semana 24. Em relação aos escores SF-36 em 12 e 24 semanas, os pacientes dos grupos baricitinibe reportaram melhoras significativas em todos os domínios, quando comparado com placebo, com maiores proporções de pacientes excedendo a diferença mínima clinicamente relevante em quatro domínios (aspectos físicos, dor corporal, vitalidade e aspectos sociais) no grupo de 4 mg de baricitinibe, e no grupo de 2 mg (aspectos físicos, dor corporal e estado geral

77

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

da saúde). Em 24 semanas, foram observadas diferenças significativas para os domínios de aspectos físicos, vitalidade e aspectos sociais no grupo de 4 mg e para aspectos físicos e sociais no grupo de 2 mg de baricitinibe.

Os autores concluíram que o tratamento com baricitinibe melhorou significativamente a maioria dos PROs ao longo de 24 semanas, quando comparado com placebo, na avaliação de uma população de pacientes refratários ao tratamento com MMCDs biológicos. Os resultados de PROs alinharam-se com os dados de eficácia clínica para o baricitinibe.

5.5.3. Análise da qualidade da evidência

Considerando as fichas de avaliação crítica apresentadas no Anexo 4 e o fluxograma para graduação da qualidade da evidência apresentado na Figura 4 foi realizada a classificação por desfecho, conforme apresentado na Tabela 13.

Uma vez que os principais desfechos foram obtidos do estudo clínico, de fase III, randomizado, duplo-cego de Taylor *et al.*, 2017 (12) e da revisão sistemática com meta-análise de Bae *et al.*, 2018 (69) considerou-se a qualidade da evidência como alta. Adicionalmente, foi incluída uma análise derivada do estudo de Taylor *et al.*, 2017 (12), destinada à avaliação de PROs (Keystone *et al.*, 2017 (68)). Uma vez que a análise deste desfecho já estava planejada no estudo principal e não foram avaliados subgrupos, a qualidade da evidência também foi considerada alta.

Tabela 13. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
ACR20	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
DAS28	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
SDAI	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
ACR50	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
ACR70	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
HAQ-DI	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
PRO	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; DAS28: *Disease Activity Score for 28 joints*; SDAI: *Simplified Disease Activity Index*; ACR: *American College of Rheumatology*; PRO: desfechos reportados pelos pacientes; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

5.5.4 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos

Tabela 14. Estudos incluídos para a análise.

Autor, data	Bae 2018 (69)	Taylor 2017 (12)	Keystone 2017 (68)
País onde estudo foi realizado	-	Estados Unidos, Argentina, Bélgica, Canadá, China, Croácia, República Tcheca, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Japão, República da Coreia, Letônia, Lituânia, México, Polônia, Portugal, Porto Rico, Romênia, Rússia, Eslováquia, Eslovênia, África do Sul, Espanha, Suíça, Taiwan e Reino Unido.	Idem Taylor <i>et al.</i> , 2017 (12)
Desenho	Revisão sistemática com meta-análise.	ECR de fase III, duplo-cego, controlado por placebo e por um comparador de ativo.	Análise secundária do estudo Taylor <i>et al.</i> , 2017 (12)
População	Pacientes com artrite reumatoide ativa e resposta inadequada ao tratamento com MMCDs ou biológicos.	Pacientes a partir de 18 anos, com artrite reumatoide ativa (≥ 6/68 articulações dolorosas, ≥ 6/66 articulações edemaciadas e nível de proteína C reativa sérica de alta sensibilidade de ≥ 6 mg por litro) e resposta inadequada ao tratamento com MTX.	Idem Taylor <i>et al.</i> , 2017 (12)
Intervenção e comparadores	Baricitinibe (2 e 4 mg/dia) + MTX, tofacitinibe 5 mg + MTX, placebo + MTX e adalimumabe + MTX.	Placebo (n=488), baricitinibe (4 mg/dia) (n=487) e adalimumabe (40 mg a cada duas semanas) (n=330).	Idem Taylor <i>et al.</i> , 2017 (12)
Desfechos	Desfecho primário: Número de pessoas que alcançaram resposta ACR20. Desfecho secundário:	Desfecho primário: Proporção de pacientes que alcançou resposta ACR20 na semana 12 no grupo baricitinibe versus placebo.	Escore do índice SF-36, EQ-5D e escala visual analógica, FACIT-F, HAQ-DI, PGA, WPAI-RA, duração e gravidade da rigidez matinal articular, pior fadiga e pior dor articular).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Ocorrência de EASS:

Desfechos secundários:

Pré-especificados para avaliação de superioridade de baricitinibe *versus* adalimumabe: resposta ACR20 na semana 12 e DAS28-PCR na semana 12. Demais: Progressão do dano, DAS28-PCR, DAS28-VHS, SDAI, CDAL, ACR50, ACR70, HAQ-DI, PROs registrados diariamente por meio de um diário eletrônico e segurança.

Eficácia:

- Ordem de melhor tratamento em termos da taxa de resposta ACR20, baseada na *surface under the cumulative ranking* (SUCRA), para os medicamentos considerados neste dossiê: baricitinibe 4 mg + MTX (SUCRA=0,774), baricitinibe 2 mg + MTX (SUCRA = 0,552), tofacitinibe 5 mg + MTX (SUCRA=0,512), adalimumabe + MTX (SUCRA=0,297) e placebo + MTX (SUCRA<0,001).

Resultados

Segurança:

- **Ranking de probabilidade com base nos valores SUCRA (com base nos medicamentos considerados neste dossiê)** indicou que o tratamento com maior probabilidade de ser o mais seguro foi adalimumabe + MTX (SUCRA=0,877), seguido de baricitinibe 2 mg + MTX (SUCRA=0,782), placebo + MTX

Proporção de pacientes atingindo resposta ACR

- ACR20 na semana 12: 70% *versus* 40% no grupo baricitinibe e placebo, respectivamente ($p<0,001$); baricitinibe superior ao placebo.
- ACR20 semana 12: 70% no grupo baricitinibe *versus* 61% no adalimumabe ($p=0,01$); baricitinibe superior a adalimumabe
- Melhores estatisticamente significativas com o uso de baricitinibe *versus* adalimumabe: ACR20 nas semanas 12, 24 e 52, ACR50 nas semanas 12 e 52, ACR70 nas semanas 12 e 24.

Queda DAS28-PCR

- Semana 12: -2,24 para baricitinibe *versus* -1,95 para adalimumabe ($p<0,001$); baricitinibe superior a adalimumabe.

HAQ-DI, SDAI e avaliações diárias

- Melhoras estatisticamente significativas com o uso de baricitinibe foram reportadas na semana 12 *versus* placebo

HAQ-DI e PtGA

- Baricitinibe: melhoras estatisticamente significativas na semana 4, e na semana 2 para PtGA e dor *versus* adalimumabe, respectivamente, que foram mantidas na semana 12 e ao longo das 52 semanas;
- Pacientes que alcançaram a diferença mínima clinicamente importante em HAQ-DI na semana 12: 58% com placebo, 75% com baricitinibe e 71% com adalimumabe ($p \leq 0,001$ para baricitinibe *versus* placebo e $p=0,302$ *versus* adalimumabe) e de 68% e 58%, na semana 52, para baricitinibe *versus* adalimumabe ($p \leq 0,01$).

Duração e gravidade da rigidez matinal articular, pior fadiga e pior dor articular

- Baricitinibe: melhora estatisticamente significativa *versus* placebo e adalimumabe na duração e gravidade da rigidez matinal articular, pior fadiga e pior dor articular na semana 12.

FACT-F

- Melhoras estatisticamente significativas na semana 4 com baricitinibe ou adalimumabe ($p \leq 0,001$ para

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

- (SUCRA=0,475) e baricitinibe 4 mg + MTX (SUCRA=4,74);
- Tofacitinibe 5 mg + MTX apresentou SUCRA igual a 0,184.
- Comparação em relação à tolerabilidade entre adalimumabe e baricitinibe 2 mg, ambos associados a MTX, apresentou um OR de 0,82 (IC 95%: 0,25 a 2,50); para adalimumabe + MTX versus baricitinibe 4 mg + MTX, encontrou-se OR de 0,56 (IC 95%: 0,21 a 1,50);
- Comparação entre baricitinibe 2 e 4 mg + MTX com tofacitinibe 5 mg + MTX em relação à tolerabilidade resultou em ORs de 0,48 (IC 95%: 0,17 a 1,34) e 0,70 (IC 95%: 0,30 a 1,72), respectivamente.

Segurança

- em todos os desfechos secundários avaliados pelo estudo.
- Melhoras estatisticamente significativas com o uso de baricitinibe versus adalimumabe: HAQ-DI nas semanas 12, 24 e 52.
- Taxas de descontinuação devido a EAs a partir do *baseline* até a semana 24: 3% no grupo placebo versus 5% no grupo baricitinibe versus 2% com adalimumabe;
- Taxas de EASs até a semana 24: 5% no grupo placebo, 5% no grupo baricitinibe e 2 % no grupo adalimumabe;
- Cinco óbitos foram reportados, sendo um no grupo placebo, dois no grupo baricitinibe e um no grupo adalimumabe;
- Taxas de infecções sérias: similares nos grupos placebo, baricitinibe e adalimumabe ao longo de 24 semanas (1%, 1% e <1%, respectivamente); na semana 52 todos os grupos apresentaram uma taxa de 2%.

baricitinibe versus placebo; $p \leq 0,01$ para adalimumabe versus placebo);

- Melhoras no escore FACIT-F foram sustentadas na semana 24 para baricitinibe e adalimumabe versus placebo ($p \leq 0,001$) e foram estatisticamente significativas nas semanas 20, 28 e 52 para baricitinibe versus adalimumabe ($p \leq 0,05$).
- Pacientes que relataram melhoras que alcançaram ou ultrapassaram a diferença mínima clinicamente importante ($\geq 3,56$) foram 59%, 66% e 68% para o placebo, baricitinibe e adalimumabe, respectivamente ($p \leq 0,05$ para baricitinibe versus placebo; $p \leq 0,01$ para adalimumabe versus placebo), na semana 12 e 60% e 54% na semana 52 para baricitinibe e adalimumabe, respectivamente ($p = 0,084$).

QYRS

- Comparado com o adalimumabe, os pacientes tratados com baricitinibe apresentaram melhora estatisticamente significativa na maioria dos domínios na semana 52, exceto para o domínio da saúde mental;
- Os resultados para SF-36, na semana 12, mostraram as porcentagens de pacientes que alcançaram ou ultrapassaram a diferença mínima clinicamente importante (≥ 5) nos grupos placebo, baricitinibe e adalimumabe, respectivamente, foram de 40%, 65% e 56% na semana 12 (para ambos os grupos ativos versus placebo: $p \leq 0,001$ e semana 52 essas porcentagens foram de 60% e 52% nos grupos baricitinibe e adalimumabe (com

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

<p>Nível de evidência/Grau de recomendação</p>	<p>1A/A</p>	<p>1B/A</p>	<p>1B/A</p>
<p>Limitações</p> <ul style="list-style-type: none"> Desfechos medidos em 3 ou 6 meses; Impossibilidade de avaliação em longo prazo; Desenho e característica dos pacientes dos estudos incluídos são heterogêneas; Baseado apenas em uma medida de eficácia e uma de segurança. 	<ul style="list-style-type: none"> Descontinuação de pacientes do grupo placebo antes do uso de terapia resgate; Capacidade limitada de avaliação da eficácia do uso de baricitinibe em combinação com outro MMCD sintético, diferente de MTX devido ao baixo número de pacientes tratados com outro MMCD (diferente de MTX) no início do estudo (apenas 15 a 18% dos pacientes); 	<ul style="list-style-type: none"> O desenho do estudo restringe a inclusão de pacientes, portanto os resultados encontrados não podem ser generalizados para a população encontrada na prática clínica; O uso de LOCFs antes do uso de terapia de resgate ou descontinuação, assumindo que os valores de PRO não alteraram ao longo do tempo. 	<ul style="list-style-type: none"> ps0,05 para a comparação baricitinibe versus adalimumabe). Adicionalmente, para avaliação da EVA na semana 12, observou-se que, melhoras estatisticamente significativas foram observadas apenas para pacientes tratados com baricitinibe (ps0,001 versus placebo e ps0,01 versus adalimumabe). Esta foi mantida ao longo da semana 52 na comparação de baricitinibe versus adalimumabe (ps0,001).

LOCF: *last observation carried forward*; PROs: desfechos reportados pelos pacientes; EAs: evento adverso sério; MMCDs: medicamentos modificadores do curso da doença; EVA: escala visual analógica; MTX: metotrexato; IC: intervalo de confiança; DAS28-CRP: *Disease Activity Score for 28 joints* com o uso de proteína C-reativa de alta sensibilidade; HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire* - Índice de incapacidade; SDAI: *Simplified Disease Activity Index*; DAS28-VHS: *Disease Activity Score for 28 joints* com a taxa de sedimentação de eritrócitos; CDAI: *Clinical Disease Activity Index*; OR: *odds ratio*.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

5.6 Resultados da busca realizada (econômico)

5.6.1 Seleção dos artigos

Após a realização da estratégia de busca sem comparador e utilizando as buscas nas bases de dados, 6 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, um estudo foi selecionado e incluído nesta revisão (Figura 17; Tabela 15).

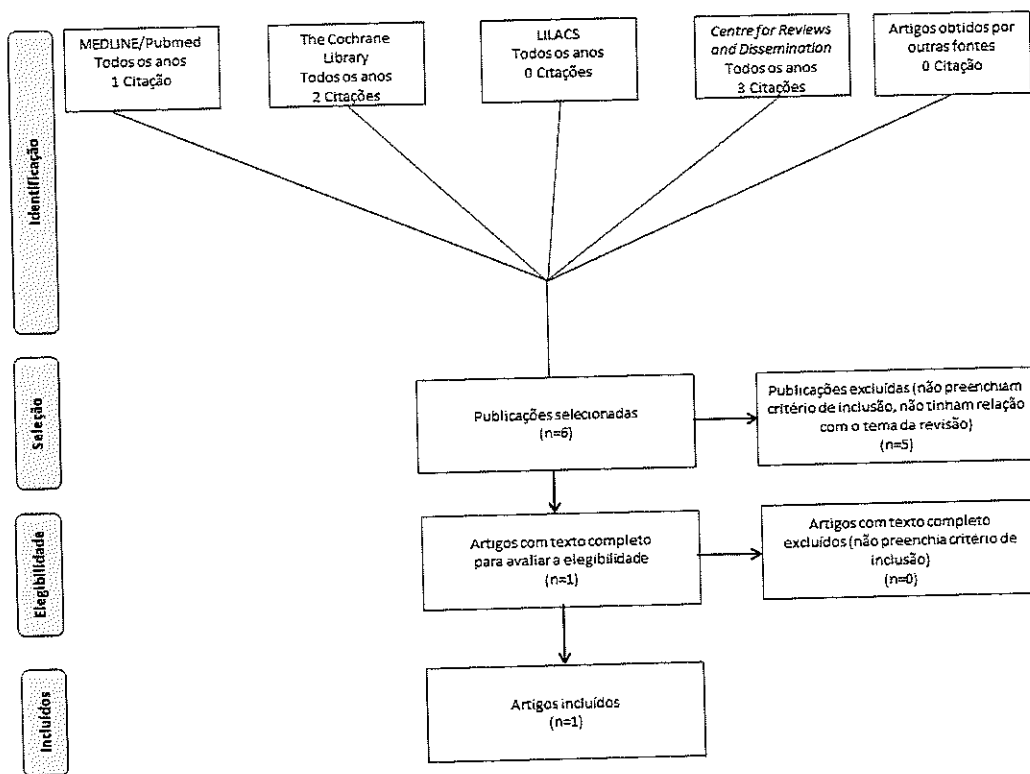


Figura 17. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 15. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autor	Publicação	Ano	Referência
Ravasio <i>et al.</i>	<i>Global & Regional Health Technology Assessment</i>	2018	(82)

5.6.2 Descrição dos estudos selecionados

Ravasio 2018 (82)

Utilizando dados do estudo RA-BEAM (12), Ravasio e colaboradores, 2018 (82), desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar e comparar o número necessário para tratar (NNT) e os custos por NNT em pacientes com artrite reumatóide moderada a grave que responderam inadequadamente ao MTX em tratamento com baricitinibe ou adalimumabe.

Para ambos os MMCDs, o NNT foi calculado com referência ao placebo, usando os índices de resposta ACR20, ACR50 e ACR70 em 24 semanas. O horizonte temporal do estudo foi de 24 semanas. A perspectiva do estudo foi a perspectiva do *Italian National Health Service*. Os custos médicos diretos (custos de terapia de medicamentos) foram os únicos custos considerados na análise do caso de base. No entanto, os custos de administração e monitoramento foram incluídos nas análises de sensibilidade.

O NNT para baricitinibe e adalimumabe *versus* placebo para ACR20, ACR50 e ACR70 em 24 semanas foram de 2,89 e 3,37; 3,21 e 3,82; 4,59 e 7,25, respectivamente. De modo geral, baricitinibe apresentou menores valores quando comparado ao adalimumabe.

O custo médio de seis meses por paciente tratado com baricitinibe foi de € 4.032,00, sendo menor do que o custo com adalimumabe (€ 6.268,38). Esses custos se referem apenas ao custo do tratamento farmacológico baseado no preço de aquisição dos medicamentos e na dose de administração. Quando comparado com adalimumabe, baricitinibe foi associado a uma significativa economia de recursos de € 2.236,38 por paciente tratado por 6 meses.

Ainda, de acordo com o custo por NNT, baricitinibe apresentou, consistentemente, um menor custo médio. De modo geral, as diferenças de custos entre baricitinibe e adalimumabe foram grandes e aumentaram com o nível de eficácia avaliado (resposta ACR). A maior vantagem de baricitinibe *versus* adalimumabe foi vista na avaliação de ACR70 (- € 26.938,89) (Figura 18).

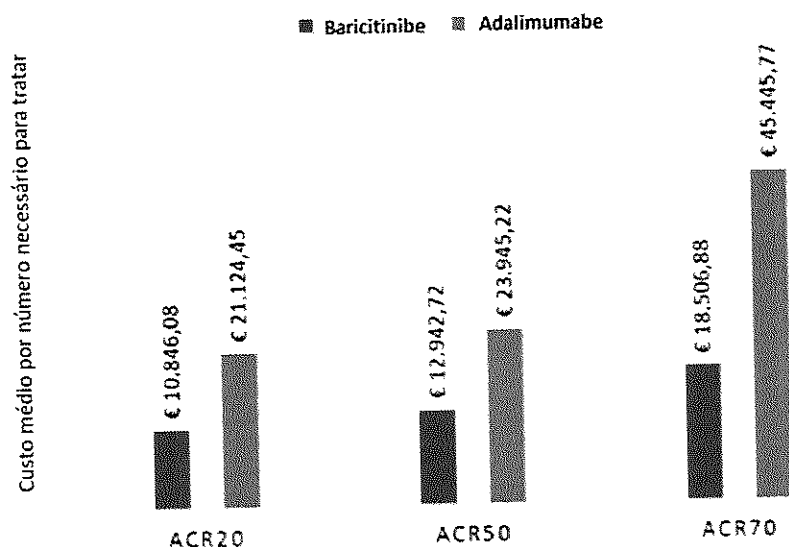


Figura 18. Custo médio por NNT de acordo com as respostas ACR. Ravasio 2018. (82)

ACR: American College of Rheumatology; NNT: número necessário para tratar.

Em relação à análise de sensibilidade, os custos de administração (adalimumabe) e monitoramento (adalimumabe e baricitinibe) estão apresentados na Tabela 16. Os dados mostraram que baricitinibe apresentou um menor custo médio por NNT, quando comparado com adalimumabe em qualquer comparação. Adicionalmente, a análise dos custos por NNT com base em desfechos secundários também indicou que baricitinibe sempre foi associado a um menor custo médio na comparação com adalimumabe.

Tabela 16. Análise de sensibilidade para o custo de administração e monitoramento de baricitinibe e adalimumabe. Ravasio 2018. (82)

	Baricitinibe	Adalimumabe	Diferença
Administração e monitoramento – Custos (em adição ao custo do medicamento)			
ACR20	€ 11.116,37	€ 21.768,42	- € 10.652,05
ACR50	€ 13.265,26	€ 24.675,18	- € 11.409,92
ACR70	€ 18.968,08	€ 46.831,17	- € 27.863,08

ACR: American College of Rheumatology.

Esta análise demonstrou que o baricitinibe representa uma opção mais custo-efetiva em comparação ao adalimumabe no tratamento de pacientes com artrite reumatóide com uma resposta inadequada ao MTX sob a perspectiva do sistema de saúde italiano.

5.7 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas que não estavam de acordo com a pergunta PICO. Considerou-se a inclusão de estudos onde o comparador foi placebo e mídias não recomendadas, como pôsteres e *abstracts* de congresso. Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

Avaliação de segurança em longo prazo

Smolen 2019 (83)

Smolen *et al.*, 2019 (83), desenvolveram um estudo para avaliar a segurança do uso de baricitinibe no tratamento de pacientes com artrite reumatoide, ao longo de 288 semanas (até setembro de 2016), com uma base de dados integrada (oito estudos de fase 3/2/1b e um estudo de extensão em longo prazo).

Para isso, dados de pacientes de oito ensaios clínicos randomizados (quatro de fase 3- incluindo os estudos descritos neste dossiê [RA-BEAM, RA-BEACON e RA-BUILD], três de fase 2 e um de fase 1b) e um estudo de extensão em longo prazo (ainda em andamento) foram incluídos. Os dados foram coletados até setembro de 2016. Os estudos elegíveis para a inclusão avaliaram pacientes a partir de 18 anos, com artrite reumatoide ativa, moderada a grave. Os critérios de exclusão foram infecções clinicamente sérias atuais ou recentes que necessitaram de tratamento com antimicrobiano (incluindo tuberculose ativa ou latente não tratada) e anormalidades laboratoriais selecionadas.

As doses de baricitinibe avaliadas variaram de 1 a 15 mg por dia, com as doses de 2 mg e 4 mg sendo utilizadas nos estudos de fase 3 e no estudo de extensão. Os pacientes que completaram os estudos de fase 3 foram elegíveis para o estudo de extensão em longo prazo. Pacientes randomizados para os grupos de tratamento com dose de 2 mg e que não necessitaram de terapia de resgate no estudo original continuaram o tratamento com a dose de 2 mg no estudo de extensão; todos os demais pacientes receberam dose de 4 mg. Pacientes em tratamento com dose de 4 mg por pelo menos 15 meses, sem a necessidade de terapia de resgate, e que alcançaram baixa atividade sustentada da doença (escore CDAI ≤ 10) ou remissão (escore CDAI $\leq 2,8$) foram cegamente re-randomizados para os grupos de tratamento com baricitinibe 4 mg ou 2 mg.

Os conjuntos de análises foram organizados da seguinte maneira: (1) “placebo-4 mg” foi avaliado considerando seis estudos com pacientes randomizados para placebo ou baricitinibe 4 mg ao longo de 24 semanas de tratamento. Dados censurados no resgate ou ao final do período placebo-controlado (análise “*as-treated*”); (2) “placebo-2 mg-4 mg” foi avaliado por quatro estudos com pacientes randomizados para o tratamento com placebo, baricitinibe 2 mg ou baricitinibe 4 mg por até 24 semanas de tratamento. Dados censurados no resgate ou ao final do período placebo-controlado; (3) “2 mg-4 mg-extensão” foi avaliado por pacientes placebo-2mg-4mg mais dados dos períodos de extensão. Dados censurados no resgate ou na mudança de dose; (4) “All-bari-RA” foi avaliado por todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose de baricitinibe; inclui todos os dados disponíveis sem censura para o resgate ou mudança de dose.

Os desfechos de segurança avaliados incluíram EAs emergentes de tratamento, EAs que levaram à interrupção temporária ou descontinuação permanente do medicamento do estudo, EASs, EA de especial interesse e óbitos.

A maioria dos pacientes incluídos foi mulheres (aproximadamente 80%), com idade média de 53 anos. O tempo desde o diagnóstico foi de, aproximadamente, nove anos e todos os pacientes apresentavam atividade da doença moderada ou alta no *baseline* (CDAI > 10,0 até 22,0 ou > 22,0, respectivamente). No grupo “All-bari-RA”, 3.492 pacientes receberam ≥ 1 dose de baricitinibe para um total de 6636,7 pacientes-ano de exposição. Um total de 78% dos pacientes foi tratado por ≥ 1 ano e 54% dos pacientes foram tratados por ≥ 2 anos com uma exposição máxima de 5,5 anos (Tabela 17). A Tabela 17 apresenta as variáveis de segurança de interesse especial. A Tabela 18 resume em detalhes os EAs que ocorreram ao longo dos estudos, separados por grupo de tratamento.

Tabela 17. Variáveis de segurança de interesse especial. Smolen, 2019. (83)

Exposição	Placebo - Bari 4 mg (6 estudos, semana 24)		Bari 2 mg - 4mg- extensão (4 estudos, incluindo extensão longo prazo)		All-Bari-RA 01/09/2016
	Placebo	Bari 4 mg	Bari 2 mg	Bari 4 mg	
Número de pacientes	1070	997	479	479	3.492 ^a
Pacientes -ano de exposição	393,8	409,4	554,5	604,9	6.636,7
Número de pacientes com ≥ 52 semanas de tratamento, n (%)	-	-	172 (35,9)	230 (48,0)	2723 (78,0)
Número de pacientes com ≥ 104 semanas de tratamento, n (%)	-	-	123 (25,7)	103 (21,5)	1.867 (53,5)
Maior exposição, dias	235	211	1.276	1.991	2.019
2EA, n (EAIR)					
Qualquer EA emergente de tratamento	659 (167,3)	695 (169,8)	376 (67,8)	414 (68,5)	2.941 (44,3)
EAS incluindo óbito	50 (12,7)	53 (12,9)	57 (10,1)	81 (13,2)	611 (9,0)
Interrupção temporária por EA	89 (23,0)	109 (27,1)	98 (17,7)	111 (18,4)	864 (13,1) ^b

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

	Placebo - Bari 4 mg (6 estudos, semana 24)		Bari 2 mg- 4mg- extensão (4 estudos, incluindo extensão longo prazo)		All-Bari-RA 01/09/2016
	Placebo	Bari 4 mg	Bari 2 mg	Bari 4 mg	All-Bari-RA
Descontinuação permanente por EA	35 (8,9)	47 (11,5)	37 (6,6)	55 (8,9)	393 (5,8)
Mortalidade, n (IR) ^c	2 (0,49)	3 (0,72)	1 (0,18)	3 (0,49)	22 (0,33)
Malignidade, n (IR)					
Excluindo câncer de pele não melanoma	2 (0,5)	2 (0,5)	3 (0,5) ^d	8 (1,3) ^d	52 (0,8)
Linfoma	0	0	0	1 (0,09)	6 (0,09)
Câncer de pele não melanoma	1 (0,2)	3 (0,7)	2 (0,4)	6 (1,0)	24 (0,4)
Infecções, n (IR)					
Infecção emergente de tratamento ^e	299 (75,9)	362 (88,4) [*]	223 (40,2)	263 (43,5)	1.986 (29,9)
Infecção séria	17 (4,2)	16 (3,8)	18 (3,3)	29 (4,8)	194 (2,9)
Herpes Zoster	4 (1,0)	18 (4,3) [*]	15 (2,7)	23 (3,8)	212 (3,2)
Tuberculose	0	1 (0,24)	0	6 (0,57)	10 (0,15)
Infecções que levaram a óbito ^e	2 (0,49)	1 (0,24)	0	1 (0,16)	5 (0,07)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

	Placebo - Bari 4 mg (6 estudos, semana 24)	Bari 4 mg	Bari 2 mg - 4mg- extensão (4 estudos, incluindo extensão longo prazo)	Bari 4 mg	All-Bari-RA 01/09/2016
	Placebo	Bari 4 mg	Bari 2 mg	Bari 4 mg	All-Bari-RA

EAS cardiovasculares de especial interesse, n (IR)

MACE^f	2 (0,6)	3 (0,8)	1 (0,2)	2 (0,4)	31 (0,5)
Infarto do miocárdio	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,2)	1 (0,2)	14 (0,2)
Morte cardiovascular	1 (0,3)	2 (0,5)	0	1 (0,2)	8 (0,1)
Acidente vascular encefálico	1 (0,3)	1 (0,3)	0	1 (0,2)	13 (0,2)
Trombose venosa profunda/embolia pulmonar ^{a,g}	0	5 (1,2)	3 (0,5)	4 (0,6)	31 (0,5)
Trombose venosa profunda ^a	0	2 (0,5)	3 (0,5)	2 (0,3)	20 (0,3)
Embolia pulmonar ^a	0	3 (0,7)	1 (0,2)	2 (0,3)	16 (0,2)

Distúrbio gastrointestinal, n (EAIR)					
Perfurações gastrointestinais	0	0	0	1 (0,20)	3 (0,05)

*p<0,05 para baricitinibe 4 mg vs. placebo com base na proporção de pacientes com esse evento; Valor de P obtido pelo teste de porcentagem de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por estudo. EAIR foram calculados como o número de pacientes únicos com um evento por 100 pacientes-ano do tempo total de exposição. As taxas de incidência foram calculadas como o número de pacientes únicos com evento por 100 pacientes-ano do tempo de observação. a: O grupo All-bari-RA inclui pacientes que mudaram de placebo, adalimumabe ou MTX para baricitinibe. Assim, é um grupo maior que a soma dos grupos de 2 mg e 4 mg. b: Alguns estudos não coletaram dados de interrupção temporária do medicamento do estudo. c: Três mortes ocorreram entre os

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

pacientes tratados com placebo (2 infecções, 1 acidente vascular encefálico/hemorragia do SNC). Um dos pacientes morreu 2 meses após completar o período de 24 semanas controlado por placebo, de modo que a morte não foi incluída na tabela. Este paciente nunca tomou o medicamento ativo do estudo. Quatro mortes ocorreram entre pacientes tratados com comparador ativo (1 paciente tratado com adalimumabe (infecção), 3 pacientes tratados com MTX (1 embolia pulmonar, 1 fibrose pulmonar, 1 morte não testemunhada) e 22 mortes ocorreram entre pacientes tratados com baricitinibe (2 baricitinibe 2 mg (1 causas naturais, 1 insuficiência aguda respiratória não infecciosa), 10 baricitinibe \geq 4 mg (3 malignidades, 2 infecções, 1 embolia pulmonar, 1 acidente vascular encefálico/hemorragia do SNC, 1 infarto do miocárdio, 1 hemorragia fora do SNC, 1 coagulopatia); e 10 pacientes após troca/resgate para baricitinibe 4 mg ou entrada para o período do estudo em longo prazo (3 infarto do miocárdio, 3 infecções, 1 acidente vascular encefálico, 1 neoplasia maligna, 1 insuficiência respiratória aguda não infecciosa, 1 morte não testemunhada)). d: Veja a Tabela Suplementar 2 para resumos de casos do 2 mg-4mg; RAN: Na análise “*as-randomized*” para malignidade excluindo câncer de pele não melanoma, todos os dados foram atribuídos para o grupo de tratamento inicialmente randomizado desconsiderando mudanças de dose ou dose de resgate; Os pacientes-ano dos tempos de observação com a análise aleatória foram 1055 e 1064 anos para grupos de 2 e 4 mg, respectivamente, e 564 e 615 anos para análises de 2 e 4 mg, como tratadas. e: Usou eventos de taxas de incidência ajustados pela exposição/100 pacientes-ano (exposição do paciente não censurada). f : Potenciais EAS cardiovasculares dos estudos de fase III e de extensão em longo prazo, identificados pelos investigadores ou de acordo com uma lista pré-definida de termos do evento, foram adjudicados por um *Clinical Endpoint Committee* externo independente, que permaneceu cego para as atribuições de tratamento. g: Os termos preferenciais da MedDRA de “trombose venosa profunda”/“embolia pulmonar” foram analisados sem adjudicação. Após o corte de dados de setembro de 2016, uma revisão médica de acompanhamento identificou caso de trombose venosa profunda (denominado tromboflebite) no grupo baricitinibe 4 mg durante o período controlado por placebo. Esse evento não está incluído nesta tabela. EA: evento adverso; EALR: taxa de incidência ajustada pela exposição por 100 pacientes ano.; Bari: baricitinibe; IC: Intervalo de confiança; IR: taxa de incidência por 100 pacientes-ano; MACE: Evento cardiovascular maior; SNC: sistema nervoso central; RA: artrite reumatoide; MTX: metotrexato; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; EASs: eventos adversos sérios

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Tabela 18. Eventos adversos em detalhes. Smolen, 2019. (83)

	Placebo- Bari 4 mg (6 estudos, semana 24)		Bari 2 mg- 4mg- extensão (4 estudos, incluindo extensão longo prazo)		All-Bari-RA 01/09/2016 All-Bari-RA
	Placebo	Bari 4 mg	Bari 2 mg	Bari 4 mg	
EA emergentes de tratamento em ≥ 2% dos pacientes tratados com 4 mg no grupo placebo-4mg, n (FAIR)					
Nasofaringite	67 (17,0)	68 (16,6)	39 (7,0)	53 (8,8)	433 (6,5)
Infecção do trato respiratório superior	46 (11,7)	52 (12,7)	52 (9,4)	56 (9,3)	356 (5,4)
Infecção do trato urinário	31 (7,9)	43 (10,5)	37 (6,7)	49 (8,1)	336 (5,1)
Cetaleia	36 (9,1)	41 (10,0)	40 (7,2)	31 (5,1)	202 (3,0)
Creatina fosfoquinase sérica aumentada	7 (1,8)	39 (9,5)*	24 (7,2)	41 (6,8)†	217 (3,3)
Bronquite	37 (9,4)	39 (9,5)	30 (5,4)	38 (6,3)	360 (5,4)
Hipercolesterolemia	14 (3,6)	34 (8,3)*	13 (2,3)	28 (4,6)†	172 (2,6)
Náusea	20 (5,1)	32 (7,8)	21 (3,8)	21 (3,5)	162 (2,4)
Faringite	18 (4,6)	28 (6,8)	25 (4,5)	24 (4,0)	183 (2,8)
Diarreia	39 (9,9)	25 (6,1)	28 (5,0)	21 (3,5)	154 (2,3)
Anemia	24 (6,1)	25 (6,1)	12 (2,2)	15 (2,5)	140 (2,1)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

	Placebo- Bar1 4 mg (6 estudos, semana 24)		Bar1 2 mg- 4mg- extensão (4 estudos, incluindo extensão longo prazo)		All-Bar1-RA 01/09/2016 All-Bar1-RA
	Placebo	Bar1 4 mg	Bar1 2 mg	Bar1 4 mg	
Hipertensão	22 (5,6)	24 (5,9)	25 (4,5)	25 (4,1)	198 (3,0)
Influenza	12 (3,0)	22 (5,4)	12 (2,2)	21 (3,5)	187 (2,8)
Artralgia	20 (5,1)	22 (5,4)	20 (3,6)	25 (4,1)	142 (2,1)
Gastroenterite	11 (2,8)	21 (5,1)	14 (2,5)	23 (3,8)	146 (2,2)
Tosse	21 (5,3)	21 (5,1)	20 (3,6)	21 (3,5)	156 (2,4)
Dor nas costas	28 (7,1)	20 (4,9)	28 (5,0)	24 (4,0)	207 (3,1)
Artrite reumatoide	30 (7,6)	15 (3,7)*	15 (2,7)	23 (3,8)	158 (2,4)
Interrupção temporária por EA \geq 0,2 EAIR para os pacientes tratados com 4 mg no grupo placebo-4mg; n (EAIR)					
Infecções e Infestações	52 (13,4)	67 (16,6)	58 (10,5)	68 (11,3)	542 (8,2)
Distúrbios gastrointestinais	8 (2,1)	11 (2,7)	7 (1,3)	11 (1,8)	79 (1,2)
Distúrbios dos sistemas sanguíneos e linfáticos	4 (1,0)	7 (1,7)	2 (0,4)	4 (0,7)	50 (0,8)
Investigações	7 (1,8)	3 (0,7)	6 (1,1)	7 (1,2)	61 (0,9)
Distúrbios vasculares	0	3 (0,7)	5 (0,9)	2 (0,3)	16 (0,2)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

	Placebo - Bar1 4 mg (6 estudos, semana 24)		Bar1 2 mg - 4mg - extensão (4 estudos, incluindo extensão longo prazo)		All-Bar1-RA 01/09/2016 All-Bar1-RA
	Placebo	Bar1 4 mg	Bar1 2 mg	Bar1 4 mg	
Distúrbios cardíacos	1 (0,3)	2 (0,5)	3 (0,5)	2 (0,3)	23 (0,3)
Distúrbios gerais e de condições do local de administração	1 (0,3)	1 (0,2)	2 (0,4)	5 (0,8)	19 (0,3)
Distúrbios de tecidos conjuntivos e musculoesquelético	4 (1,0)	1 (0,2)	5 (0,9)	8 (1,3)	52 (0,8)
Distúrbios hepatobiliares	2 (0,5)	1 (0,2)	3 (0,5)	1 (0,2)	17 (0,3)
Distúrbios do sistema imune	0	1 (0,2)	0	1 (0,2)	1 (0,0)
Lesão, envenenamento e complicações do procedimento	1 (0,3)	1 (0,2)	4 (0,7)	6 (1,0)	42 (0,6)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	1 (0,3)	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,3)	16 (0,2)
Distúrbios do sistema nervoso	2 (0,5)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	16 (0,2)
Distúrbios urinários e renais	2 (0,5)	1 (0,2)	3 (0,5)	2 (0,3)	16 (0,2)
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamários	0	1 (0,2)	1 (0,2)	0	10 (0,2)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

	Placebo - Baril 4 mg (6 estudos, semana 24)	Baril 4 mg	Baril 2 mg - extensão (4 estudos, incluindo extensão longo prazo)	Baril 4 mg - extensão	All-Baril-RA 01/09/2016
	Placebo	Baril 4 mg	Baril 2 mg	Baril 4 mg	All-Baril-RA

Descontinuação permanente por EA $\geq 0,2$ EAIR para pacientes tratados com 4 mg no grupo placebo-4 mg; n (EAIR)

Infecções e infestações	7 (1,8)	25 (5,1)*	9 (1,6)	22 (3,6)	130 (1,9)
Investigações	2 (0,5)	7 (1,7)	4 (0,7)	7 (1,1)	44 (0,7)
Distúrbios cardíacos	1 (0,3)	3 (0,7)	1 (0,2)	0	11 (0,2)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	0	2 (0,5)	5 (0,9)	3 (0,5)	36 (0,5)
Distúrbios gerais e de condições do local de administração	0	2 (0,5)	2 (0,4)	1 (0,2)	9 (0,1)
Distúrbios do sistema imune	0	2 (0,5)	1 (0,2)	2 (0,3)	2 (0,0)
Distúrbios hepatobiliares	1 (0,3)	2 (0,5)	3 (0,5)	2 (0,3)	19 (0,3)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	3 (0,8)	1 (0,2)	3 (0,5)	9 (1,5)	51 (0,8)
Distúrbios do ouvido e labirintite	0	1 (0,2)	0	1 (0,2)	1 (0,0)
Distúrbios gastrointestinais	4 (1,0)	1 (0,2)	3 (0,5)	1 (0,2)	18 (0,3)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

	Placebo- Bari 4 mg (6 estudos, semana 24)	Bari 2 mg- 4mg- extensão (4 estudos, incluindo extensão longo prazo)	All-Bari-RA 01/09/2016
	Placebo	Bari 2 mg	Bari 4 mg
Distúrbios dos tecidos conjuntivos e musculoesquelético	6 (1,5)	1 (0,2)	2 (0,3)
Distúrbios do sistema nervoso	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamários	0	1 (0,2)	1 (0,2)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	2 (0,5)	1 (0,2)	0
			4 (0,1)

*p<0,05 para baricitinibe 4 mg vs. placebo; †: p<0,05 para baricitinibe 2 mg vs. placebo. Os eventos adversos estão ancorados em taxas de incidência ajustadas à exposição (EAIR) de pacientes tratados com 4 mg no grupo placebo-4 mg. EAIR foram calculados como o número único de pacientes com um evento por 100 pacientes-ano do total do tempo de exposição. A maioria das infecções foi devido a herpes zoster. RA: artrite reumatóide. EA: evento adverso; EAIR: taxa de incidência ajustada pela exposição por 100 pacientes ano.; Bari: baricitinibe; IR: taxa de incidência por 100 pacientes-ano.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

O estudo concluiu que em pacientes com artrite reumatoide ativa, moderada a grave, com exposição por até 5,5 anos, baricitinibe apresentou um perfil de segurança aceitável.

Resumo de congresso - Genovese 2018 (84) (6 anos)

Genovese *et al.*, 2018 (84), descreveram o perfil de segurança de baricitinibe no tratamento da artrite reumatoide incluindo dados de oito estudos randomizados (quatro de fase 3, três de fase 2 e um de fase 1b), além de um estudo de extensão em longo prazo (dados até 01/04/2017).

Para esta análise foram contabilizados dados de 3.492 pacientes que receberam baricitinibe por um total de 7.860 pacientes-ano de exposição por até seis anos. Destes, 78% foram tratados por pelo menos 52 semanas e 51,2% por pelo menos 130 semanas. Observou-se que as taxas de incidência para EAs não aumentaram com a exposição prolongada (Tabela 19).

Malignidades (excluindo câncer de pele não melanoma) apresentaram taxa de incidência de 0,5 e 1,2 para as doses de 2 mg e 4 mg, respectivamente. Adicionalmente, observou-se uma taxa de incidência de 0,04 para perfuração gastrointestinal e 0,14 para tuberculose. Menos de 1% dos pacientes descontinuou devido à resultados laboratoriais anormais.

Tabela 19. Análise de segurança. Genovese, 2018. (84)

Exposição	Placebo- Bari 4 mg (6 estudos, semana 24)		Bari 2 mg- 4mg- extensão (4 estudos, incluindo extensão longo prazo)		All-Bari-RA 01/04/2017	All-Bari-RA 01/09/2016	
	Placebo	Bari 4 mg	Bari 2 mg	Bari 4 mg	All-Bari-RA	All-Bari-RA	
Número de pacientes	1070	997	479	479	3.492	3.492	
Pacientes -ano de exposição	393,8	409,4	604,9	645,9	7.860	6.637	
Mediana, dias	166	169	257,0	342	933 (2,5 anos)	760 (2,1 anos)	
Maior exposição, dias	235	211	1.487	2.202	2.230 (6,1 anos)	2.019 (5,5 anos)	
Descontinuação permanente por EA, n (EAIR)	35 (8,9)	47 (11,5)	30 (5,0)	47 (7,3)	435 (5,4)	393 (5,8)	
Mortalidade, n (IR) [IC 95%]	2 (0,5) [0,1 a 1,8]	3 (0,7) [0,1 a 2,1]	1 (0,16) [0,0 a 0,9]	3 (0,46) [0,1 a 1,3]	29 (0,35) [0,23 a 0,51]	22 (0,33) [0,2 a 0,5]	
Malignidade, n (IR) [IC 95%]							
Excluindo câncer de pele não melanoma	2 (0,5) [0,1 a 1,8]	2 (0,5) [0,1 a 1,7]	3 (0,5) [0,1 a 1,4]	8 (1,2) [0,5 a 2,4]	63 (0,8) [0,6 a 1,0]	52 (0,8) [0,6 a 1,0]	
Linfoma	0	0	0	10 (0,8) ^{PM} [0,4 a 1,5]	10 (0,8) ^{PM} [0,4 a 1,5]	6 (0,08) [0,6 a 0,16]	6 (0,09) [0,03 a 0,19]
Câncer de pele não melanoma	1 (0,2) [0,0 a 1,4]	3 (0,7) [0,1 a 2,1]	2 (0,3) [0,04 a 1,2]	7 (1,1) [0,4 a 2,2]	30 (0,38) [0,2 a 0,5]	24 (0,4) [0,2 a 0,5]	
Infeções, n (IR) [IC 95%]							
Infeção séria	17 (4,2) [2,5 a 6,8]	16 (3,8) [2,2 a 6,2]	20 (3,3) [2,0 a 5,2]	31 (4,8) [3,3 a 6,9]	231 (3,0) [3,3 a 6,9]	194 (2,9) [2,5 a 3,4]	

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Herpes Zoster	4 (1,0) [0,3 a 2,5]	18 (4,3) * [2,6 a 6,8]	17 (2,8) [1,6 a 4,5]	25 (3,9) [2,5 a 5,7]	258 (3,3) [2,9 a 3,8]	212 (3,2) [2,8 a 3,7]
Tuberculose	0	1 (0,2) [0,01 a 1,33]	0	6 (0,50) [0,18 a 1,08]	11 (0,14) [0,07 a 0,25]	10 (0,15) [0,07 a 0,27]
MACE, n (IR) [IC 95%]	2 (0,5) [0,1 a 2,0]	3 (0,8) [0,2 a 2,2]	1 (0,2) [0,0 a 0,95]	2 (0,4) [0,04 a 1,3]	38 (0,5) [0,34 a 0,66]	31 (0,5) [0,4 a 0,7]
Perfuração gastrointestinal, n (IR) [IC 95%]	0	0	0	1 (0,20) [0,0 a 0,9]	3 (0,04) [0,01 a 0,11]	3 (0,05) [0,01 a 0,13]

IC 95% para taxa de incidência é baseado na distribuição Poisson; RAN: Na análise "as-randomized" para malignidade excluindo câncer de pele não melanoma, todos os dados foram atribuídos para o grupo de tratamento inicialmente randomizado desconsiderando mudanças de dose ou dose de resgate; *p<0,05 para baricitinibe 4 mg vs. placebo com base na proporção de pacientes com esse evento. EA: evento adverso; EAIR: taxa de incidência ajustada pela exposição por 100 pacientes ano.; Bari: baricitinibe; IC: intervalo de confiança; IR: taxa de incidência por 100 pacientes-ano; MACE: Evento cardiovascular maior.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Os resultados desta análise integrada incluindo pacientes expostos por até seis anos permitiu observar que baricitinibe manteve perfil de segurança similar ao previamente observado nos estudos de 24 e 52 semanas, o qual é considerado aceitável.

Resumo de congresso- Genovese 2019 (85) (7 anos)

Genovese *et al.*, 2019 (85), descreveram o perfil de segurança de baricitinibe no tratamento da artrite reumatoide incluindo dados de nove estudos randomizados (cinco de fase 3, três de fase 2 e um de fase 1b), além de um estudo de extensão em longo prazo (dados até 13/02/2018).

Para esta análise foram contabilizados dados de 3.770 pacientes que receberam baricitinibe por um total de 10.127 pacientes-ano de exposição por até sete anos. Não foram observadas diferenças significativas para baricitinibe 4 mg *versus* placebo na ocorrência de EAs que levaram à descontinuação permanente do medicamento, morte, malignidade, infecção séria ou MACE. A taxa de incidência de herpes zoster foi significativamente maior para baricitinibe 4 mg *versus* PBO (3,8 *versus* 0,9; $p < 0,05$) e numericamente maior para baricitinibe 2 mg (3,1), considerando a mesma comparação. As taxas de incidência de trombose venosa profunda/embolia pulmonar foram numericamente maiores em baricitinibe 4 mg *versus* placebo. A Tabela 20 apresenta dados detalhados da comparação entre baricitinibe (2 e 4 mg) *versus* placebo, considerando os desfechos de segurança.

Malignidades (excluindo câncer de pele não melanoma) apresentaram taxa de incidência de 0,8 e 1,0 para as doses de 2 mg e 4 mg, respectivamente. Menos de 1% dos pacientes descontinuou devido à resultados laboratoriais anormais.

Tabela 20. Análise de segurança. Genovese, 2019. (85)

Exposição	Placebo-controlado (até a semana 24)				Bari 2 mg- 4mg- extensão		All-Bari-RA (n=3.770)
	Placebo (n=1.215)	Bari 2 mg (n=479)	Bari 4 mg (n=1.142)	Bari 2 mg (n=479)	Bari 4 mg (n=479)		
Total de pacientes -ano de exposição	450,8	185,8	471,8	675,6	698,6	10.127	
Duração mediana, dias	166	168	169	257	342	1.115	
Maior exposição, dias	235	197	211	1.805	2.520	2.520	
≥1 EA, n (EA/IR)							
EAS emergente do tratamento	748 (165,9)	316 (170,1)	803 (170,2)	378 (55,9)	417 (59,7)	3.332 (32,9)	
EASs incluindo morte	54 (12,0)	18 (9,7)	58 (12,3)	62 (9,2)	84 (12,0)	786 (7,8)	
Interrupção temporária devido a EA	98 (21,7)	50 (26,9)	117 (24,8)	108 (16,0)	118 (16,9)	1.111 (11,02)	
Descontinuação permanente devido a EAS	37 (8,2)	20 (10,8)	50 (10,6)	39 (5,7)	59 (8,3)	426 (4,2)	
Mortalidade, n (IR)	2 (0,4)	0	3 (0,6)	1 (0,2)	4 (0,6)	44 (0,4)	
Malignidade, n (IR)							
Excluindo câncer de pele não melanoma							
Como tratados	2 (0,4)	1 (0,5)	2 (0,4)	3 (0,4)	10 (1,4)	85 (0,8)	

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Como randomizados	-	-	-	12 (0,8)	14 (1,0)	8 (0,1)
Linfoma	0	0	0	0	1 (0,1)	8 (0,1)
Câncer de pele não melanoma	1 (0,2)	0	3 (0,6)	2 (0,3)	8 (1,1)	37 (0,4)
Infeções, n (IR)						
Infeção séria	19 (4,1)	8 (4,2)	19 (4,0)	21 (3,1)	32 (4,6)	283 (2,8)
Herpes Zoster	4 (0,9)	6 (3,1)	18 (3,8)*	18 (2,7)	27 (3,9)	323 (3,3)
Tuberculose	0	0	1 (0,2)	0	7 (0,5)	15 (0,2)
Infeções oportunistas, incluindo MID H2 ^a	2 (0,5)	0	4 (0,9)	2 (0,3)	3 (0,4)	52 (0,5)
Eventos adversos cardiovasculares de interesse especial, n (IR)						
MACE	2 (0,5)	0	3 (0,7)	2 (0,3)	2 (0,3)	51 (0,5)
Trombose venosa profunda/emboolia pulmonar	0	0	6 (1,3)	4 (0,6)	4 (0,6)	49 (0,5)
Trombose venosa profunda	0	0	3 (0,6)	4 (0,6)	2 (0,3)	35 (0,4)
Emboolia pulmonar	0	0	3 (0,6)	1 (0,2)	2 (0,3)	24 (0,2)
Perfuração gastrointestinal, n (EALR)	0	0	0	0	1 (0,1)	4 (0,04)

*, p<0,05 Bartl 4 mg versus placebo; a: nenhuma comparação estatística foi realizada. EA: evento adverso; EALR: taxa de incidência ajustada pela exposição por 100 pacientes ano.; Bartl: baricitinibe; IR: taxa de incidência por 100 pacientes-ano; MACE: Evento cardiovascular maior.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Os resultados desta análise integrada incluindo pacientes expostos por até sete anos permitiu observar que baricitinibe manteve perfil de segurança similar ao previamente observado nos estudos de 24 e 52 semanas, o qual é considerado aceitável.

Estudo RA-BUILD

Ensaio clínico randomizado de fase III com pacientes que responderam inadequadamente a MMCD sintéticos e sem uso prévio de MMCD biológico – 1ª linha com MMCD biológico.

Baricitinibe 2 mg ou 4 mg foram administrados uma vez ao dia e o comparador considerado foi o placebo.

Dougados 2017 (86)

Dougados *et al.*, 2017 (86), desenvolveram um estudo randomizado, de fase III, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do uso de baricitinibe no tratamento de pacientes com artrite reumatoide que apresentam resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs sintéticos.

Os critérios de inclusão do estudo foram pacientes virgens para o tratamento com MMCDs biológicos, com idade ≥ 18 anos, artrite reumatoide ativa ($\geq 6/68$ articulações dolorosas e $\geq 6/66$ articulações edemaciadas; proteína C-reativa sérica $\geq 3,6$ mg/L (3 mg/L acima do limite superior de normalidade) e resposta insuficiente (tratamento prévio) ou intolerância a um ou mais MMCDs sintéticos. Foi permitido o uso concomitante de até dois MMCDs sintéticos, entretanto o tratamento deveria estar sendo realizado por pelo menos 12 semanas, e com doses estáveis por pelo menos oito semanas. Pacientes que não estavam fazendo o uso de MMCDs sintéticos deveriam apresentar falha, intolerância ou contraindicação ao uso destes agentes documentada pelo investigador em seu histórico.

Os critérios de exclusão do estudo incluíam o uso prévio de MMCDs biológicos, anormalidades laboratoriais, comorbidade de relevância clínica atual ou recente, incluindo infecções.

O estudo foi realizado entre dezembro de 2012 e dezembro de 2014. Os pacientes foram randomizados na proporção 1:1:1 para os grupos de tratamento com placebo, baricitinibe 2 mg/dia e baricitinibe 4 mg/dia. Esses tratamentos poderiam ser complementados por tratamentos prévios estáveis. Pacientes que apresentavam taxa média de filtração glomerular ≥ 40 e < 60 mL/min/1,73m² receberam 2 mg de baricitinibe independente do grupo a que eram alocados.

O tratamento de resgate (baricitinibe 4 mg) foi designado na semana 16 para aqueles pacientes que apresentaram contagem de articulações dolorosas e edemaciadas que melhorou, em relação ao *baseline*, em $<20\%$ nas semanas 14 e 16. Pacientes que completaram as 24 semanas do estudo entraram em uma fase de extensão em longo prazo ou foram acompanhados por aproximadamente 28 dias.

O desfecho primário do estudo foi a avaliação da proporção de pacientes que alcançou resposta ACR20 com baricitinibe 4 mg *versus* placebo após 12 semanas de tratamento. A mesma comparação de resposta ACR20 entre o grupo baricitinibe 2 mg *versus* placebo após 12 semana foi realizada como desfecho secundário. Importante ressaltar que o estudo não foi desenhado para a comparação dos dois grupos de baricitinibe (4 mg e 2 mg) entre si, apenas de cada um deles e o grupo placebo. Os pacientes também foram submetidos durante o estudo à avaliação da funcionalidade física, de acordo com o escore HAQ-DI, atividade da doença pelo DAS28 com base no DAS28-PCR e SDAI. Outras avaliações consistiram nas respostas ACR50 e ACR70, realização do DAS28-VHS e o escore do CDAI. Adicionalmente, foi realizada análise de PROs na forma de um diário eletrônico onde o próprio paciente registrava a duração e a gravidade da rigidez matinal (0 - 10), pior fadiga e (0-10) e pior dor articular (0-10).

Ao todo 684 pacientes foram randomizados (n=228 no grupo placebo; n=229 no grupo baricitinibe 2 mg/dia; n=227 no grupo baricitinibe 4 mg/dia). As características basais e demográficas foram semelhantes entres os grupos de tratamento. A maioria dos pacientes foi tratada previamente com dois ou mais MMCDs sintéticos, sendo que 49% dos pacientes incluídos mantiveram tratamento concomitante com MTX e 23% mantiveram o uso de MTX combinado com outro MMCD sintético. Cerca de 16% dos pacientes mantiveram o uso concomitantemente de um único MMCD sintético diferente de MTX, e 7% dos pacientes não foram tratados concomitantemente com MMCDs sintéticos no estudo. As taxas de tratamento de resgate foram de 24%, 9% e 7% nos grupos placebo, baricitinibe 2 mg e baricitinibe 4 mg, respectivamente.

Após 12 semanas, a taxa de resposta ACR20 do grupo baricitinibe 4 mg foi 62% *versus* 39% no grupo placebo ($p \leq 0,001$), atingindo o desfecho primário de superioridade. Resultados significativos também foram observados para a comparação entre baricitinibe 2 mg *versus* placebo ($p \leq 0,001$) e para as avaliações em 24 semanas. Melhoras estatisticamente significativas foram encontradas na semana 12 e 24 nos desfechos secundários avaliados para ambos os grupos de tratamento com baricitinibe (2 mg e 4 mg), quando comparados ao grupo placebo.

Ambos os grupos tratados com baricitinibe apresentaram redução significativa na progressão do dano estrutural articular *versus* placebo. Foram observadas diminuições significativas no grau de progressão no escore total e seus componentes (erosão e estreitamento do espaço articular) e na proporção de pacientes com progressão, sendo o último observado apenas no grupo tratado com 4 mg de baricitinibe.

Durante o período de tratamento, as taxas de EAs observados foram similares entre os grupos tratados com baricitinibe 2 mg, 4 mg e placebo (67%, 71% e 71%, respectivamente). Os EAS tiveram baixa frequência e tiveram ocorrência similar em todos os grupos (5% placebo, 3% baricitinibe 2 mg e 5% baricitinibe 4 mg).

A frequência de descontinuação em razão da ocorrência de EAs foi baixa e similar entre os grupos (4% placebo e baricitinibe 2 mg, 5% baricitinibe 4 mg). Ocorreram duas mortes, entretanto ambos os pacientes faziam parte do grupo placebo. Foi reportado um caso de câncer de pele não-melanoma no grupo tratado com 4 mg de baricitinibe. Observou-se a ocorrência de infecções graves com frequência de 2%, <1% e 2% nos grupos placebo, baricitinibe 2 mg e baricitinibe 4 mg, respectivamente. Infecções do trato respiratório superior foram as mais citadas. Foram observadas infecções por Herpes Zoster (n=7) em frequências similares nos grupos tratados. Não houve nenhum caso de herpes zoster visceral ou disseminado, e nenhum dos pacientes havia sido vacinado previamente contra o agente infeccioso.

Foi observada pequena redução na hemoglobina em todos os grupos, incluindo o placebo. Reduções na contagem de neutrófilos foram observadas nos grupos tratados com baricitinibe. Observou-se aumento transitório na contagem de linfócitos em alguns pacientes tratados com baricitinibe. Não foram reportados casos de linfopenia.

Adicionalmente, notou-se um modesto aumento na contagem de plaquetas com o uso de baricitinibe. Uma pequena parcela dos pacientes apresentou contagem de plaquetas $>600 \times 10^9$ células/L (trombocitose) em todos os grupos de tratamento. Contagens anormais de plaquetas

não foram associadas a EAs de natureza trombótica. Foram observados aumentos discretos na alanina aminotransferase em ambos os grupos de tratamento com baricitinibe. E em geral os valores anormais foram transitórios. Foram observados leves aumentos na creatinina sérica nos pacientes submetidos ao tratamento com baricitinibe, a maioria dos casos foi transitória. A creatinina quinase sérica também apresentou leve aumento nos grupos tratados. A maioria das anormalidades de grau 3 e 4 foram transitórias. Por fim, foi notado aumento no LDL, HDL e colesterol dos pacientes tratados com baricitinibe, quando comparados ao grupo placebo. A proporção média LDL:HDL não sofreu alteração nas semanas 12 e 24 do estudo, e esta alteração não foi associada ao aumento de eventos cardiovasculares

O estudo concluiu que uma dose diária de baricitinibe de 2 mg ou de 4 mg apresentou benefícios clínicos e estruturais no tratamento de pacientes com artrite reumatoide ativa que falharam ao tratamento prévio com MMDCs sintéticos, sendo a dose de 4 mg com efeitos mais rápidos e notáveis. Com relação à segurança, foram observados EAs ao longo do estudo (incluindo EASs e infecções sérias), porém estes foram balanceados entre os grupos de tratamento.

Emery 2017 (87)

Emery *et al.*, 2017 (87), realizaram estudo com o objetivo de avaliar os PROs por pacientes com artrite reumatoide tratados com baricitinibe, conforme estudo conduzido por Dougados *et al.*, 2017 (86).

O desfecho primário do estudo consistiu na análise da proporção de pacientes tratados com baricitinibe 4 mg de baricitinibe *versus* placebo que alcançaram resposta ACR20 após 12 semanas de tratamento (previamente descritos por Dougados *et al.*, 2017 (86)). Como desfechos secundários, foram avaliados PROs.

Os resultados obtidos no estudo acerca do HAQ-DI demonstraram melhora significativa no grupo tratado com baricitinibe 4 mg *versus* placebo. Foram observados resultados significativos a partir da primeira semana de tratamento para HAQ-DI ($p \leq 0,05$), PtGA ($p \leq 0,01$) e grau de dor ($p \leq 0,05$). As melhoras significativas em HAQ-DI e a redução em PtGA e dor foram mantidas nas semanas 12 e 24 (Tabela 21).

Tabela 21. Variação da média dos mínimos quadrados no *baseline* na semana 12 e 24 para os PROs. Adaptado de Emery 2017. (87)

	Semana 12 - LSM (95% CI)		Semana 24 - LSM (95% CI)			
	Placebo (n=228)	Baricitinibe 2 mg (n=229)	Baricitinibe 4 mg (n=227)	Placebo (n=228)	Baricitinibe 2 mg (n=229)	Baricitinibe 4 mg (n=227)
PROs						
Função Física	-0,36 (-0,43 a -0,29)	-0,57*** (-0,64 a -0,50)	-0,56*** (-0,63 a -0,48)	-0,38 (-0,46 a -0,30)	-0,62*** (-0,70 a -0,54)	-0,62*** (-0,70 a -0,54)
Patient's Global Assessment of Disease Activity	-16,8 (-20,0 a -13,6)	-25,3*** (-28,5 a -22,2)	-25,8*** (-29,1 a -22,6)	-18,8 (-22,0 a -15,6)	-27,6*** (-30,8 a -24,5)	-29,1*** (-32,4 a -25,9)
Patient's Assessment of Pain	-15,6 (-18,9 a -12,3)	-25,4*** (-28,6 a -22,2)	-23,4*** (-26,7 a -20,1)	-19,6 (-22,9 a -16,3)	-27,4*** (-30,6 a -24,2)	-27,9*** (-31,2 a -24,6)
EuroQoL-5-Dimensions - Health State Index Score						
Algoritmo Estados Unidos	0,092 (0,066 a 0,119)	0,165*** (0,139 a 0,191)	0,162*** (0,135 a 0,189)	0,091 (0,063 a 0,119)	0,157*** (0,130 a 0,184)	0,186*** (0,158 a 0,215)
Algoritmo Reino Unido	0,066 (0,048 a 0,085)	0,117*** (0,099 a 0,135)	0,112*** (0,093 a 0,131)	0,062 (0,042 a 0,082)	0,111*** (0,092 a 0,130)	0,131*** (0,111 a 0,151)
EVA	4,5 (1,7 a 7,4)	13,5*** (10,7 a 16,2)	11,3*** (8,4 a 14,1)	7,9 (4,7 a 11,1)	13,9** (10,8 a 17,0)	11,0 (7,8 a 14,2)

LSM: média dos mínimos quadrados; PROs: desfecho reportado pelo paciente; EVA: escala visual analógica

p<0,01, *p<0,001 versus placebo.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Foram observadas reduções significativas na duração e gravidade da rigidez matinal após 12 semanas de tratamento. Ambas as doses de baricitinibe apresentaram resultados significativos *versus* placebo (2 mg: p=0,002 e 4 mg: p=0,001). Parâmetros como pior fadiga (p=0,049 para baricitinibe 2 mg; p=0,027 para baricitinibe 4 mg) e pior dor articular (p=0,001 para ambos os grupos tratados com baricitinibe) também apresentaram reduções significativas nos grupos tratados *versus* placebo.

Os autores concluíram que o tratamento com baricitinibe 2 mg ou 4 mg gerou melhora significativa, quando comparado ao tratamento com placebo, na maioria dos PROs que englobaram diversos aspectos da artrite reumatoide, incluindo a função física, rigidez matinal, fadiga, dor e a QVRS. A melhora tende a ocorrer mais rapidamente no grupo tratado com baricitinibe 4 mg e se manteve durante as 24 semanas do estudo.

RA-BALANCE – Resumo de congresso

Li *et al.*, 2018 (88), desenvolveram um *abstract* para reportar a eficácia e a segurança de baricitinibe *versus* placebo no estudo RA-BALANCE, um estudo randomizado, de fase III, duplo-cego, que incluiu pacientes da China, Argentina e Brasil.

Para isso, pacientes com artrite reumatoide moderada a grave, ativa (≥ 6 articulações dolorosas, ≥ 6 articulações edemaciadas e nível de proteína C reativa sérica de alta sensibilidade de ≥ 6 mg/L) e resposta inadequada ao tratamento com MTX, foram randomizados na proporção 1:1 para os grupos de tratamento com baricitinibe 4 mg (n=145) ou placebo (n=145). O uso de MTX foi mantido ao longo do estudo. O tratamento de resgate (baricitinibe 4 mg) foi designado na semana 16 para aqueles pacientes não responsivos ao tratamento. Na semana 24, pacientes em tratamento com placebo foram alocados para o tratamento com baricitinibe 4 mg. O desfecho primário do estudo foi ACR20 na semana 12.

A resposta ACR20 foi significativamente melhor para baricitinibe, quando comparado ao grupo placebo (58,6% *versus* 28,3%; p \leq 0,001). Nas semanas 12 e 24, melhoras estatisticamente significativas foram vistas em pacientes tratados com baricitinibe *versus* placebo nas respostas ACR20/50/70, DAS28-PCR, CDAI e SDAI. Na semana 16, uma menor progressão radiológica significativa foi observada em pacientes que receberam baricitinibe *versus* placebo. Na semana 12, melhoras estatisticamente significativas na diferença mínima clinicamente importante em

HAQ-DI \geq 0,3 (função física) e na duração e gravidade da rigidez matinal articular foram observadas nos pacientes tratados com baricitinibe *versus* pacientes tratados com placebo.

Entre as semanas 0 a 24, EAs emergentes e infecções foram relatados em 74,5% e 42,1% dos pacientes tratados com baricitinibe e 62,1% e 28,3% dos pacientes com placebo, respectivamente. EASs foram relatados em 2,8% dos pacientes em ambos os grupos. Houve uma ocorrência de candidíase esofágica não grave no grupo tratado com baricitinibe. Quatro eventos de herpes zoster (1 no grupo placebo, 3 no grupo baricitinibe) foram relatados. Nenhum evento cardiovascular importante, morte, tuberculose, eventos tromboembólicos venosos ou malignidades foram relatados no estudo até a semana 24 para o placebo e até a semana 52 para o grupo baricitinibe.

O estudo concluiu que, comparado com placebo, baricitinibe apresentou melhoras significativas no controle de sinais e sintomas, incluindo dor e funcionamento físico, com um perfil de segurança aceitável.

6 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E ATS

OLUMIANT® foi aprovado pela ANVISA/MS, em 26 de novembro de 2018, sob o número de registro 1.1260.0198, para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos. (60) De maneira similar, segundo a *European Medicines Agency* (EMA), o uso de OLUMIANT® é recomendado para o tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs. OLUMIANT® pode ser usado em monoterapia ou em combinação com MTX. (89)

Para o *Food and Drug Administration* (FDA), o uso de OLUMIANT® é recomendado para pacientes adultos com atividade moderada a grave da artrite reumatoide que apresentaram resposta inadequada a uma ou mais terapias com anti-TNF. Ainda, nos Estados Unidos, a dose recomendada é de 2 mg uma vez ao dia. (90)

Em relação às recomendações por parte das agências internacionais regulatórias e de avaliação de tecnologia em saúde, foram encontrados relatórios que investigassem o OLUMIANT® nas seguintes bases:

- *Therapeutic Goods Administration* (Austrália): OLUMIANT® é recomendado para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs. (91)
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (92):

OLUMIANT® + MTX é recomendado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa com resposta inadequada a terapia com combinação de MMCDs sintéticos apenas se doença grave (DAS28 > 5,1).

OLUMIANT® + MTX é recomendado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa com resposta inadequada ou intolerantes a terapia com MMCDs, incluindo um MMCD biológico apenas se doença grave (DAS28 > 5,1) e casos que o paciente não pode utilizar rituximabe.

OLUMIANT® pode ser utilizado em monoterapia para pacientes que não podem utilizar MTX por contraindicação ou intolerância, mas que preenchem os critérios citados anteriormente.

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Objetivo

O presente estudo tem como objetivo realizar uma análise de custo minimização e custo por respondedor de baricitinibe no tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença não biológicos e biológicos, na perspectiva do SUS.

7.2 Metodologia

Atualmente, temos na literatura um estudo *head-to-head* que comprovou superioridade de baricitinibe *versus* adalimumabe, tratamento ativo atualmente mais utilizado para o tratamento desta doença, segundo dados do DATASUS em pacientes com artrite reumatoide sem uso prévio de biológicos. (12) Importante ressaltar que baricitinibe é o único medicamento que possuiu estudo *head-to-head* comprovando superioridade *versus* adalimumabe (ambos em associação com MTX). Desta forma, a análise econômica realizada *versus* adalimumabe será uma análise de custo por respondedor.

A análise de custo por respondedor é um tipo de análise que tem como objetivo demonstrar ao tomador de decisão/gestor o quanto o tratamento irá custar para que o paciente tenha 100% de resposta (100% de efetividade). Por exemplo, se o custo for de R\$ 100 para o paciente obter 10% de resposta, irá custar R\$ 1.000 para que o paciente obtenha 100% de resposta ($R\$ 100 \div 10\%$). Então, quanto maior a taxa de resposta ao tratamento, menos custará para que o paciente alcance 100% de resposta. Por exemplo, se o custo for de R\$ 100 para o paciente obter 90% de resposta, irá custar R\$ 111 para que o paciente obtenha 100% de resposta. Esta análise visa mostrar que um tratamento, aparentemente menos caro, poderá ser mais caro no longo prazo quando apresenta uma baixa taxa de resposta, e vice-versa, um tratamento de custo elevado pode ser menos caro no longo prazo quando apresenta uma alta taxa de resposta.

Assim, a análise de custo por respondedor de baricitinibe e adalimumabe apresentará o custo associado com esses medicamentos em relação à resposta obtida pelo paciente ao longo do tratamento.

A resposta será mensurada pelo desfecho ACR50 na semana 52, respeitando a análise de custo que também será calculada para o período de 52 semanas.

Para calcular o custo por respondedor e mensurar o impacto econômico de baricitinibe comparado à adalimumabe dois parâmetros são necessários: (1) ACR50 e (2) custo de tratamento, ambos em 52 semanas.

Equação 1. Cálculo do custo por respondedor.

$$\text{Custo por Respondedor} = \text{Custo de tratamento anual} / \text{Resposta clínica}$$

* Resposta clínica = taxa de pacientes que alcançam resposta ACR50 em 52 semanas.

Dada a ausência de estudos de baricitinibe *versus* outros comparadores ativos, e a consideração da proposta de PCDT recentemente submetida à consulta pública (recomendação preliminar inicial favorável à aprovação) (5), que diz na seção referente ao tratamento de segunda linha com MMCD biológico (abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe e tocilizumabe) ou tofacitinibe, que os MMCDs biológicos apresentam perfis de eficácia e segurança semelhante, não havendo, em geral, predileção por uma alternativa frente as demais. O documento diz ainda que tofacitinibe apresenta perfil de efetividade semelhante aos MMCD biológicos, porém possui menor experiência de uso com perfil de segurança em longo prazo ainda não muito bem estabelecido. (5) Com base nessa argumentação foi construído o seguinte racional: se todos os medicamentos biológicos são equivalentes e sendo baricitinibe comprovadamente superior à adalimumabe (estudo RA BEAM), é possível inferir que baricitinibe é pelo menos equivalente aos demais medicamentos biológicos e tofacitinibe e, por isso, a análise econômica realizada *versus* os demais medicamentos biológicos e tofacitinibe será uma análise de custo-minimização.

Esta análise calcula o custo de tratamento de baricitinibe em pacientes com artrite reumatoide ao longo dos dois primeiros anos de tratamento. A inclusão de dois anos de tratamento foi necessária para incluir tanto as doses de ataque do início do tratamento como as doses de manutenção que são administradas na sequência. O horizonte de tempo considerado foi de 1 ano (52 semanas), apresentado o resultado segmentado por ano de indução e de manutenção de tratamento, o custo total ao longo de dois anos (ano de indução + ano de manutenção) também será apresentado.

Em resumo, dois tipos de análise serão realizados:

1. Custo-minimização: baricitinibe *versus* demais medicamentos biológicos e tofacitinibe
2. Custo por respondedor: baricitinibe *versus* adalimumabe

7.2.1 População-alvo

Neste estudo foram considerados pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença não biológicos e biológicos

7.2.2 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS como pagador de cuidados em saúde.

7.2.3 Comparadores

A tecnologia avaliada neste estudo foi o uso de baricitinibe. Os comparadores considerados foram os medicamentos biológicos disponíveis no SUS para o tratamento da artrite reumatoide: abatacepte; adalimumabe; certolizumabe; etanercepte; golimumabe; infliximabe; rituximabe e tocilizumabe. O tofacitinibe também foi incluído com um possível comparador, o mesmo está disponível no SUS para esta mesma indicação.

7.2.4 Custos

Para a presente análise foram incluídos somente os custos médicos diretos, contemplando apenas custos com os medicamentos. Custo com exames de acompanhamento dos pacientes não foram considerados, uma vez que, não há diferença no tipo e frequência dos exames entre os medicamentos atualmente disponíveis.

Foi criado um cenário onde foram incluídos os custos de cadeia fria e desperdício. Sabe-se que os medicamentos biológicos necessitam de cuidados especiais de armazenamento (cadeia fria); e existe um custo de desperdício associada a administração dessas medicações. Ambos custos não foram inseridos no cenário base e serão apresentados em análise de cenário.

7.2.4.1 Posologia dos medicamentos

Segundo as bulas de cada produto, as doses padrão para os medicamentos são as reportadas abaixo e foram consideradas para o cálculo de custo do tratamento. (60,93–96,66,97–99)

- a) Baricitinibe: 4 mg uma vez ao dia. Para alguns pacientes, a dose de 2 mg uma vez ao dia pode ser aceitável, como aqueles de 75 anos de idade ou mais e pacientes com histórico de infecções crônicas ou recorrentes.
- b) Abatacepte: 750 mg na semana 0, 2 e 4, seguido de 750 mg a cada 4 semanas;
- c) Adalimumabe: 40 mg a cada duas semanas;
- d) Certolizumabe pegol: 400 mg na semana 0, 2 e 4, seguido de 400 mg a cada 4 semanas;
- e) Etanercepte: 50 mg a cada semana;
- f) Golimumabe: 50mg, sempre no mesmo dia de cada mês;
- g) Infliximabe: 3 mg/kg na semana 0, 2 e 6, seguido de 3mg/kg a cada 8 semanas;
- h) Rituximabe: 1.000 mg nos dias 0 e 14, a cada 6 meses;
- i) Tocilizumabe: 8 mg/kg a cada 4 semanas;
- j) Tofacitinibe: 5 mg duas vezes ao dia.

7.2.4.2 Número de doses no ano de indução e de manutenção de tratamento (52 semanas)

Para calcular o número de doses no ano, tanto para o período de indução como no de manutenção de tratamento, foram considerados 52 semanas por ano. A Tabela 22 apresenta o número de doses para cada período por comparador.

Tabela 22. Número de doses no ano de indução e de manutenção de tratamento (52 semanas).

Princípio ativo	Dose	Indução	Manutenção
Abatacepte	250 mg	42	39
Adalimumabe	40 mg	26	26
Baricitinibe	4 mg	365	365
Baricitinibe*	2 mg	365	365
Certolizumabe Pegol	200 mg	28	26
Etanercepte	25 mg	104	104
Golimumabe	50 mg	12	12
Infliximabe	100 mg	24	21
Rituximabe	500 mg	4	4
Tocilizumabe	80 mg	26	26
Tofacitinibe	5 mg	730	730

* Para alguns pacientes, a dose de 2 mg uma vez ao dia pode ser aceitável, como aqueles de 75 anos de idade ou mais e pacientes com histórico de infecções crônicas ou recorrentes.

7.2.4.3 Custos unitário e de tratamento

Para o preço de baricitinibe, considerou-se o valor proposto para incorporação do produto de R\$ 1.020,07 para 30 comprimidos de 2 ou 4 mg, equivalente ao preço proposto pela Lilly para compras públicas. Este preço é desonerado de impostos (0% de PIS/COFINS e 0% de ICMS), assumindo que o medicamento será enquadrado em lista positiva, ou seja, desonerado de PIS/COFINS, e também isento de ICMS assim como outros medicamentos para esta indicação.

De forma geral, para o custo de medicamentos considerou-se o último valor negociado para o medicamento nas compras centralizada do governo e disponível no Pannel de Preços, Ministério do Planejamento, sendo os preços apresentados na Tabela 23. Para o tofacitinibe, considerou-se o custo desonerado de impostos, PIS/COFINS e ICMS, de R\$ 910,00, conforme apresentado no Relatório CONITEC N° 241.

Tabela 23. Preço unitário de medicamentos.

Princípio ativo	Custo unitário	Data
Abatacepte 250 mg	R\$1.144,00	26/02/2019
Adalimumabe 40 mg	R\$477,34	19/12/2018
Certolizumabe Pegol 200 mg	R\$453,00	12/12/2018
Etanercepte 25 mg	R\$139,41	28/11/2018
Golimumabe 50 mg	R\$1.166,03	10/12/2018
Infliximabe 100 mg	R\$882,13	PDP
Rituximabe 500 mg	R\$1.717,23	10/04/2018
Tocilizumabe 80 mg	R\$175,40	22/10/2018
Tofacitinibe 5 mg	R\$15,17*	Relatório CONITEC N° 241

PDP: Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo. * Tofacitinibe 5 mg x 60 comprimido = R\$ 910,00.

7.2.5 Eficácia

O dado de eficácia é importante para a análise de custo por respondedor de baricitinibe *versus* adalimumabe. O desfecho considerado foi o ACR50 na semana 52 para representar o mesmo horizonte de tempo utilizado para o cálculo do custo anual e está apresentado na tabela a seguir.
(12)

Tabela 24. ACR50 na semana 52.

Comparador	ACR50	Fonte
Baricitinibe	56%	(12)
Adalimumabe	47%	(12)

7.3 Resultado

1. Custo-minimização: baricitinibe *versus* demais medicamentos biológicos e tofacitinibe

A Tabela 25 apresenta o custo unitário e custo anual de tratamento. Vale ressaltar que para o cálculo de doses peso-dependentes, como no caso do abatacepte, golimumabe e infliximabe, considerou-se um peso médio de 70 kg.

Tabela 25. Custo anual de indução e de manutenção de tratamento.

Comparador	Indução do tratamento	Manutenção do tratamento	Custo em dois anos*
Abatacepte	R\$48.048,00	R\$44.616,00	R\$92.664,00
Adalimumabe	R\$12.410,84	R\$12.410,84	R\$24.821,68
Baricitinibe**	R\$12.410,84	R\$12.410,84	R\$24.821,68
Certolizumabe Pegol	R\$12.684,00	R\$11.778,00	R\$24.462,00
Etanercepte	R\$14.498,64	R\$14.498,64	R\$28.997,28
Golimumabe	R\$13.992,36	R\$13.992,36	R\$27.984,72
Infliximabe	R\$21.171,12	R\$18.524,73	R\$39.695,85
Rituximabe	R\$13.737,84	R\$13.737,84	R\$27.475,68
Tocilizumabe	R\$15.961,40	R\$15.961,40	R\$31.922,80
Tofacitinibe	R\$11.071,67	R\$11.071,67	R\$22.143,33

* Soma do custo de indução e de manutenção.

** A dose usual de baricitinibe é de 4 mg por dia, entretanto, para alguns pacientes, a dose de 2 mg uma vez ao dia pode ser aceitável, como aqueles de 75 anos de idade ou mais e pacientes com histórico de infecções crônicas ou recorrentes. Todavia, o custo por comprimido de 2 mg e 4 mg é equivalente, assim o custo de tratamento é igual.

Considerando a somatória do custo de indução e de manutenção, observa-se que baricitinibe tem custo inferior ao abatacepte, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe e tocilizumabe. Os resultados também indicam que o baricitinibe apresenta um custo equivalente ao adalimumabe, molécula *versus* a qual demonstrou superioridade em eficácia no estudo RA-BEAM. E um custo superior apenas quando comparado certolizumabe pegol e tofacitinibe.

119

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

2. Custo por respondedor: baricitinibe *versus* adalimumabe

A tabela a seguir apresenta os custos por respondedor para baricitinibe e adalimumabe.

Observa-se que o custo por respondedor de baricitinibe é inferior ao de adalimumabe, mostrando ser a opção com ótima relação de custo benefício para o sistema de saúde.

Tabela 26. Custo por respondedor baricitinibe *versus* adalimumabe.

Comparador	Baricitinibe	Adalimumabe
Custo anual (52 semanas)	R\$12.411	R\$12.411
ACR50 (52 semanas)	56%	47%
Custo por respondedor	R\$ 22.162	R\$ 26.406
Economia (baricitinibe <i>versus</i> adalimumabe)	-R\$4.244 (Redução de 16%)	

8 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 Objetivo

O presente estudo tem como objetivo realizar uma análise de impacto orçamentário da incorporação de baricitinibe, ao longo de 5 anos, no tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença não biológicos e biológicos, na perspectiva do SUS.

As análises econômicas em saúde são ferramentas eficientes utilizadas por formuladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados, porém, não são capazes de responder às questões específicas de financiamento para o objeto da análise. Por isso, uma análise de impacto orçamentário foi elaborada, com o intuito de estimar a necessidade de alocação de recursos para viabilizar a incorporação de uma determinada tecnologia em comparação ao cenário atual de terapia. Neste caso, a partir da população elegível e das opções de tratamento estudadas, foi possível calcular o impacto da incorporação do baricitinibe para o tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença não biológicos e biológicos no SUS.

8.2 População elegível

Foram identificados 63.298 pacientes em tratamento de artrite reumatoide segundo a base de medicamentos disponível no DATASUS (base nomeada no sistema como AM: APACS e Medicamentos), tomando como referência o último período disponível de março de 2019. Os CIDs considerados foram: M05.3 - artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas, M05.8 - outras artrites reumatoides soropositivas, M06.0 - artrite reumatoide soronegativa e M06.8 - outras artrites reumatoides especificadas.

Para projeção da população elegível ao longo dos 5 anos de análise, realizou-se um ajuste considerando um crescimento linear da população em tratamento da artrite reumatoide no SUS com base no histórico de pacientes na base do DATASUS ao longo do período de dezembro de 2017 a março de 2019.

A estimativa da equação linear que define o número de pacientes com artrite reumatoide em tratamento no SUS, usou como base 3 períodos: dezembro de 2017, dezembro de 2018 e março de 2019. A equação foi calculada em Microsoft Excel e está apresentada a seguir:

Equação 2. Equação linear para definir número de pacientes em tratamento de artrite reumatoide.

$$Y = 433,06 X + 57.227$$

Onde, Y é o número de pacientes com artrite reumatoide em tratamento no SUS e X é o número inteiro que representa o período de tempo que se deseja analisar. Dezembro de 2017 equivale ao número inteiro 1, dezembro de 2018 ao 13, março de 2019 ao 16, dezembro de 2020 ao 37, dezembro de 2021 ao 49, dezembro de 2022 ao 61, dezembro de 2023 ao 73 e dezembro de 2024 ao 85.

A projeção da população elegível calculada está apresentada na tabela a seguir.

Tabela 27. Projeção da população elegível.

Período	Origem do dado	Número de pacientes	Taxa anual de crescimento projetada
Dez/2017	DATASUS	57.544	-
Dez/2018	DATASUS	62.964	9%*
Dez/2019	Projeção	68.054	8% ^ψ
Dez/2020	Projeção	73.250	8% ^ψ
Dez/2021	Projeção	78.447	7% ^ψ
Dez/2022	Projeção	83.644	7% ^ψ
Dez/2023	Projeção	88.840	6% ^ψ
Dez/2024	Projeção	94.037	6% ^ψ

* taxa anual real de crescimento com base dos dados do DATASUS.

Dados reais do DATASUS (base nomeada no sistema como AM: APACS e Medicamentos) -> Dez/2017: 57.544; Dez/2018: 62.964 e Mar/2019: 63.298).

^ψ A taxa anual de crescimento projetada foi calculada com base no número de pacientes estimados para os anos de 2020 a 2024 através da fórmula apresentada na Equação 2.

8.3 Participação de mercado

A participação de mercado atual de cada tratamento foi calculada com base no número de pacientes em seus respectivos tratamentos de acordo com a base de medicamentos disponível no DATASUS (base nomeada no sistema como AM: APACS e Medicamentos), e está apresenta a seguir.

Tabela 28. Participação de mercado (dado referente ao período de março de 2019).

Tratamento	Número de pacientes	Participação de mercado
Abatacepte	5.165	8,2%
Adalimumabe	20.342	32,1%
Certolizumabe	5.081	8,0%
Etanercepte	14.744	23,3%
Golimumabe	6.540	10,3%
Infliximabe	3.641	5,8%
Rituximabe	2.652	4,2%
Tocilizumabe	5.133	8,1%
Tofacitinibe	0	0,00%
TOTAL	63.298	100%

Uma vez que o tofacitinibe não apresentou registro de pacientes no período consultado no DATASUS, uma vez que o medicamento ainda não estava disponível para uso em março de 2019, ajustou-se a participação de mercado dos demais tratamentos de forma que o tofacitinibe apresentasse a participação de mercado sugerida pelo fabricante do medicamento em dossiê submetido à CONITEC. Estes dados foram extraídos do Relatório de Recomendação da CONITEC de janeiro de 2017, sendo de 2%, 6%, 8%, 10% e 12% para os anos 1, 2, 3, 4 e 5 após a incorporação do medicamento, respectivamente. O percentual de *market share* dos demais medicamentos foram ajustados respeitando a proporção observada no período de março de 2019.

Já para o cenário projetado, incluindo o baricitinibe como opção de tratamento, considerou-se que o baricitinibe corresponderia a 2%, 6%, 10%, 12% e 14% dos pacientes tratados no primeiro, segundo, terceiro, quarto e quinto ano após a incorporação, respectivamente. A justificativa para uso desta participação de mercado foi de respeitar uma proporção similar a de tofacitinibe, uma vez que ambos são medicamentos orais, porém considerando um pequeno aumento de mercado para baricitinibe já que é o único medicamento que comprovadamente é superior ao adalimumabe e, por isso, espera-se ter um mercado maior do que a outra medicação oral disponível.

Para validação deste *market share*, a base AM (APACS e Medicamentos) do DATASUS foi consultada para verificar a real participação de mercado dos medicamentos biológicos já disponíveis no SUS nos primeiros anos após incorporação. A média de participação de mercado nos anos 1, 2 e 3 pós incorporação foi de 2,0%, 7,4% e 10,6%, em linha com os percentuais propostos para participação de mercado de baricitinibe.

Uma análise de cenário foi realizada para considerar diferentes participações de mercado para baricitinibe.

Conforme a participação de mercado do baricitinibe cresce, a participação de mercado dos demais comparadores decresce na mesma proporção. Assumindo que a migração para o baricitinibe ocorra em uma mesma proporção para todos os comparadores, desconsiderando a migração específica de um tratamento para o baricitinibe. As tabelas a seguir apresentam o market-share para o cenário atual (sem a incorporação de baricitinibe) e para o cenário projetado (com a incorporação de baricitinibe), lembrando que o cenário atual reflete a participação atual de mercado disponível na base AM (APACS e Medicamentos) do DATASUS para o período de março de 2019, incluindo a participação de mercado de tofacitinibe apresentada no Relatório de Recomendação da CONITEC de janeiro de 2017. E o cenário projetado estima a participação de mercado de baricitinibe respeitando uma proporção similar a de tofacitinibe, uma vez que ambos são medicamentos orais, porém considerando um pequeno aumento de mercado para baricitinibe já que é o único medicamento que comprovadamente é superior ao adalimumabe e, por isso, espera-se ter um mercado maior do que a outra medicação oral disponível.

Tabela 29. Participação de mercado: Cenário Atual (sem a incorporação de baricitinibe).

Tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
Abatacepte	8,00%	7,67%	7,51%	7,34%	7,18%
Adalimumabe	31,49%	30,21%	29,57%	28,92%	28,28%
Certolizumabe	7,87%	7,55%	7,38%	7,22%	7,06%
Etanercepte	22,83%	21,90%	21,43%	20,96%	20,50%
Golimumabe	10,13%	9,71%	9,51%	9,30%	9,09%
Infliximabe	5,64%	5,41%	5,29%	5,18%	5,06%
Rituximabe	4,11%	3,94%	3,85%	3,77%	3,69%
Tocilizumabe	7,95%	7,62%	7,46%	7,30%	7,14%
Tofacitinibe	2,00%	6,00%	8,00%	10,00%	12,00%

Tabela 30. Participação de mercado: Cenário Projetado (com a incorporação de baricitinibe).

Tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
Abatacepte	7,84%	7,21%	6,76%	6,46%	6,10%
Adalimumabe	30,86%	28,40%	26,61%	25,45%	24,04%
Baricitinibe	2,00%	6,00%	10,00%	12,00%	15,00%
Certolizumabe	7,71%	7,09%	6,65%	6,36%	6,00%
Etanercepte	22,37%	20,58%	19,29%	18,45%	17,42%
Golimumabe	9,92%	9,13%	8,55%	8,18%	7,73%
Infliximabe	5,52%	5,08%	4,76%	4,56%	4,30%
Rituximabe	4,02%	3,70%	3,47%	3,32%	3,13%
Tocilizumabe	7,79%	7,17%	6,71%	6,42%	6,07%
Tofacitinibe	1,96%	5,64%	7,20%	8,80%	10,20 %

8.4 Resultado

Considerando os custos anuais do tratamento de manutenção, a projeção de pacientes elegíveis ano a ano e as participações de mercado, previamente apresentadas, calculou-se o impacto orçamentário da inclusão do baricitinibe no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença não biológicos e biológicos no SUS.

Optou-se por considerar apenas o custo do ano de manutenção uma vez que a grande maioria dos pacientes está em manutenção do tratamento e o custo do ano de manutenção e indução é equivalente para todos os tratamentos, exceto abatacepte, certolizumabe e infliximabe, onde o custo do ano de indução é maior do que do ano de manutenção e nos três cenários estes custos são maiores do que o custo do ano de indução de baricitinibe.

A inclusão do baricitinibe resultaria em uma economia de R\$ 5.591.594 milhões após o primeiro ano de incorporação, chegando a R\$ 46.416.607 milhões no quinto ano e um acumulado de R\$ 134.470.048 milhões em cinco anos. Estes resultados estão apresentados na Tabela 31 e na Figura 19.

Tabela 31. Impacto orçamentário.

Ano	Cenário referência sem baricitinibe	Cenário Projetado com baricitinibe	Incremento
2020	R\$1.188.676.483	R\$1.183.084.888	-R\$5.591.594
2021	R\$1.256.497.944	R\$1.239.523.613	-R\$16.974.331
2022	R\$1.330.933.414	R\$1.301.648.881	-R\$29.284.533
2023	R\$1.404.275.250	R\$1.368.072.269	-R\$36.202.981
2024	R\$1.476.523.452	R\$1.430.106.845	-R\$46.416.607
Total	R\$6.656.906.543	R\$6.522.436.495	-R\$134.470.048

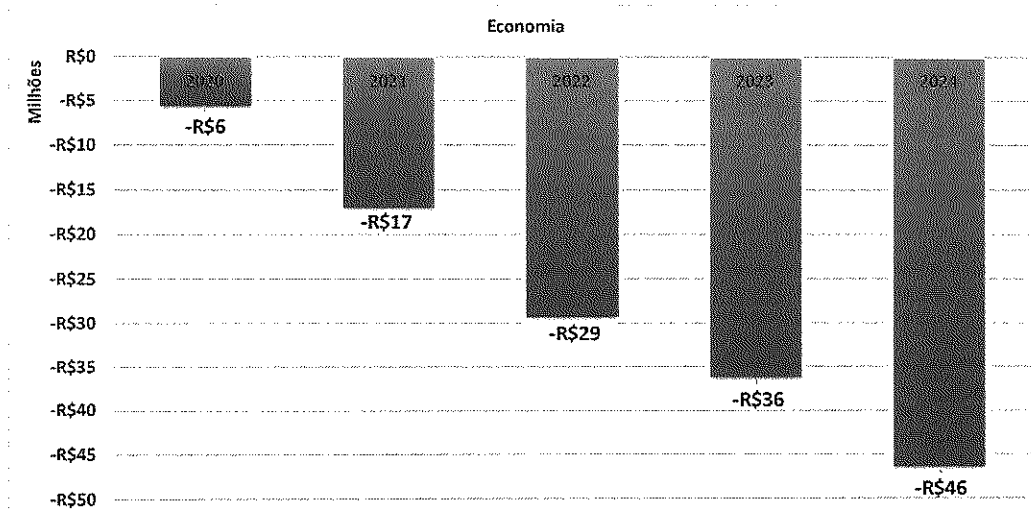


Figura 19. Impacto orçamentário.

A tabela a seguir apresenta a economia esperada em 5 anos após a incorporação de baricitinibe considerando uma diferente participação de mercado e assumindo todos os demais parâmetros equivalentes ao do caso base desta análise.

Tabela 32. Economia esperada em 5 anos para um cenário alternativo de participação de mercado de baricitinibe.

Ano	Participação de mercado de baricitinibe*
2020	5,00%
2021	10,00%
2022	16,00%
2023	18,00%
2024	20,00%
Economia em 5 anos	-R\$205.318.073

* Conforme a participação de mercado do baricitinibe cresce, a participação de mercado dos demais comparadores decresce na mesma proporção. Assumindo que a migração para o baricitinibe ocorra em uma mesma proporção para todos os comparadores, desconsiderando a migração específica de um tratamento para o baricitinibe.

Observa-se que a economia esperada é maior se aumentamos a participação de mercado do medicamento.

8.5 Análise de cenário

Sabe-se que os medicamentos biológicos necessitam de cuidados especiais de armazenamento (cadeia fria). Adicionalmente, existe um custo de desperdício associada a administração de medicações. Ambos custos não foram inseridos no cenário base e serão apresentados agora em análise de cenário.

Lembrando que baricitinibe e tofacitinibe, por serem medicações de uso oral, dispensam a cadeia fria e evitam desperdícios relacionados à administração.

Para estimar estes custos usou-se o mesmo racional reportado no Relatório de Recomendação nº 241 de janeiro de 2017 para tofacitinibe, onde o demandante incluiu como custos dos medicamentos biológicos o custo do manejo da cadeia fria (1,5% do custo do medicamento) e o custo do desperdício (2,96% do custo do medicamento), totalizando 4,46%.

As tabelas a seguir resumem os custos anuais de tratamento e a economia esperada em 5 anos, considerando todos os parâmetros considerados no caso base da análise, porém acrescentando o custo de cadeia fria e de desperdício.

Tabela 33. Custo anual, incluindo custo de cadeia fria e desperdício, para cada medicamento (52 semanas)

	Ano manutenção	Custo cadeia fria + desperdício (4,46%)	Custo total
Adalimumabe	R\$12.411	R\$554	R\$12.964
Baricitinibe	R\$12.411	-	R\$12.411
Etanercepte	R\$14.499	R\$647	R\$15.145
Golimumabe	R\$13.992	R\$624	R\$14.616
Tofacitinibe	R\$11.072	-	R\$11.072
Infliximabe	R\$18.525	R\$826	R\$19.351
Abatacepte	R\$44.616	R\$1.990	R\$46.606
Tocilizumabe	R\$15.961	R\$712	R\$16.673
Certolizumabe	R\$11.778	R\$525	R\$12.303
Rituximabe	R\$13.738	R\$613	R\$14.351

Conclui-se que, considerando o custo de cadeia fria e desperdício, baricitinibe passa a ter custo anual inferior a adalimumabe, uma vez que o custo com medicamento é equivalente, porém

baricitinibe, por ser um comprimido, não necessita de custo para armazenamento e evita custo de desperdício com administração.

As tabelas a seguir apresentam a economia esperada anual com a incorporação de baricitinibe para os dois cenários de participação de mercado apresentados neste dossiê (Tabela 34 e Tabela 35).

Tabela 34. Economia esperada após a incorporação de baricitinibe, incluindo custo com cadeia fria e desperdício, para uma participação de mercado de baricitinibe crescendo de 2% a 15%.

	Participação de mercado de baricitinibe	Cenário Referência sem baricitinibe	Cenário Projetado com baricitinibe	Economia
2020	2,00%	R\$1.240.968.040	R\$1.234.330.614	-R\$6.637.426
2021	6,00%	R\$1.310.213.544	R\$1.290.016.276	-R\$20.197.267
2022	10,00%	R\$1.386.988.810	R\$1.352.098.737	-R\$34.890.073
2023	12,00%	R\$1.462.519.021	R\$1.419.326.787	-R\$43.192.233
2024	15,00%	R\$1.536.804.177	R\$1.481.345.461	-R\$55.458.716
TOTAL EM 5 ANOS		R\$6.937.493.591	R\$6.777.117.876	-R\$160.375.716

Tabela 35. Economia esperada após a incorporação de baricitinibe, incluindo custo com cadeia fria e desperdício, para uma participação de mercado de baricitinibe crescendo de 5% a 20%.

	Participação de mercado de baricitinibe	Cenário Referência sem baricitinibe	Cenário Projetado com baricitinibe	Economia
2020	5,00%	R\$1.240.968.040	R\$1.224.374.476	-R\$16.593.564
2021	10,00%	R\$1.310.213.544	R\$1.276.551.431	-R\$33.662.112
2022	16,00%	R\$1.386.988.810	R\$1.331.164.693	-R\$55.824.117
2023	18,00%	R\$1.462.519.021	R\$1.397.730.670	-R\$64.788.350
2024	20,00%	R\$1.536.804.177	R\$1.462.859.222	-R\$73.944.955
TOTAL EM 5 ANOS		R\$6.937.493.591	R\$6.692.680.493	-R\$244.813.098

Espera-se que a economia com a incorporação de baricitinibe de R\$160.375.716 e de R\$244.813.098, a depender a participação de mercado de baricitinibe, se forem incluídos custos de armazenamento e desperdícios associados à administração.

8.6 Resumo dos resultados de impacto orçamentário

A tabela a seguir resume a economia esperada em 5 anos após a incorporação de baricitinibe para os 4 cenários avaliados na análise de impacto orçamentário.

Tabela 36. Resumo da economia esperada em 5 anos após a incorporação de baricitinibe para os 4 cenários avaliados.

Cenário	Cenário Referência sem baricitinibe (em 5 anos)	Cenário Projetado com baricitinibe (em 5 anos)	Economia (em 5 anos)
PM: 2% a 15%, sem cadeia fria e desperdício	R\$6.656.906.543	R\$6.522.436.495	-R\$134.470.048
PM: 5% a 20%, sem cadeia fria e desperdício	R\$6.656.906.543	R\$6.451.588.470	-R\$205.318.073
PM: 2% a 15%, com cadeia fria e desperdício	R\$6.937.493.591	R\$6.777.117.876	-R\$160.375.716
PM: 5% a 20%, com cadeia fria e desperdício	R\$6.937.493.591	R\$6.692.680.493	-R\$244.813.098

PM: Participação de mercado de baricitinibe

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando todo o exposto neste documento, propõe-se a incorporação do baricitinibe (OLUMIANT®) nas mesmas etapas e fases de tratamento dos MMCD biológicos e do inibidor de JAK ofertados pelo SUS, cujo algoritmo de tratamento é definido atualmente pelo PCDT do Ministério da Saúde – Portaria Conjunta nº 15, de 11 de dezembro de 2017. Caso o PCDT de Artrite Reumatoide venha a ser atualizado no curso da análise do presente dossiê, que o MS considere a solicitação acima para definir o posicionamento do baricitinibe na abordagem terapêutica do novo PCDT.

A solicitação da incorporação de baricitinibe (OLUMIANT®) para pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos é justificada pelos seguintes argumentos:

- a) Os dados de eficácia apresentados no dossiê apontam para um perfil de eficácia superior, em pacientes que responderam inadequadamente ao MTX e sem uso prévio de MMCD biológico, em estudo de comparação direta ao adalimumabe, MMCD biológico ofertado pelo SUS para o maior número de pacientes na indicação de artrite reumatoide, sendo baricitinibe a primeira molécula a apresentar essa superioridade (100);

A eficácia clínica, segurança e custo-efetividade do uso de baricitinibe no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave, em pacientes com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos foram analisadas através de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos quatro artigos que avaliaram a tecnologia, sendo uma revisão sistemática com meta-análise (69), um ECR de fase III (RA-BEAM (12)), uma análise de PROs do estudo RA-BEAM (68) e uma avaliação econômica (82).

De acordo com o estudo RA-BEAM, na comparação com placebo mais MTX, baricitinibe 4 mg mais MTX levou a um aumento significativo na proporção de pacientes que alcançaram resposta ACR20 na semana 12, atingindo o desfecho primário de superioridade do estudo. (12) A comparação com adalimumabe indicou que baricitinibe 4 mg foi demonstrado não-inferior na semana 12 para a resposta ACR20, sendo, de acordo com a análise estatística pré-especificada, depois testada e comprovada a sua superioridade ao adalimumabe ($p=0,01$) para este desfecho. Superioridade de baricitinibe *versus* adalimumabe também foi observada para DAS28-PCR na semana 12. (12)

131

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

Outros desfechos em que foram demonstrados resultados estatisticamente superiores de baricitinibe *versus* adalimumabe foram: ACR20 nas semanas 24 e 52, ACR50 nas semanas 12 e 52, ACR70 nas semanas 12 e 24, DAS28-PCR nas semanas 24 e 52, HAQ-DI nas semanas 12, 24 e 52, SDAI e CDAI nas semanas 12 e 52 (pacientes com baixa atividade). (12)

A avaliação de desfechos reportados pelos pacientes (PROs) do estudo RA-BEAM indicou que pacientes tratados com baricitinibe apresentaram melhoras significativas quando comparado com placebo e adalimumabe na maioria dos PROs, incluindo função física, dor, fadiga, duração e gravidade da rigidez matinal e QVRS na semana 12. Baricitinibe apresentou uma rápida melhora (desde as primeiras semanas) comparado com placebo e adalimumabe. Comparado ao adalimumabe, as melhoras apresentadas por baricitinibe foram mantidas até a semana 52 na avaliação da função física, dor e QVRS, por exemplo. (68)

Ainda, em uma meta-análise em rede Bayesiana, baricitinibe 4 mg em associação com MTX foi a intervenção, dentre as consideradas neste dossiê, com maior probabilidade de ser o melhor tratamento (em termos de ACR20) para pacientes com artrite reumatoide ativa, após resposta inadequada ao tratamento com MMCDs sintéticos ou biológicos, não sendo associado a nenhum risco significativo de ocorrência de EASs, quando comparado a adalimumabe + MTX e também ao tofacitinibe 5 mg + MTX. (69)

- b) Os dados de eficácia apresentados no dossiê apontam para uma melhora clínica em pacientes em uso de baricitinibe, em pacientes sem resposta ao tratamento prévio com MMCDs biológicos, em estudo de comparação com placebo;

Genovese *et al.*, 2016 (70), conduziram um estudo randomizado, de fase III, duplo cego, controlado por placebo e multicêntrico (178 centros de 24 países), que teve por objetivo descrever os resultados do uso de baricitinibe em pacientes com artrite reumatoide moderada a grave em fase ativa, sem resposta ao tratamento prévio com MMCDs biológicos.

Foram randomizados 527 pacientes (n=176 no grupo placebo, n=174 no grupo de 2 mg de baricitinibe, e n=177 no grupo de 4 mg de baricitinibe). Duzentos e vinte e um (42%), 160 (30%) e 142 (27%) dos pacientes apresentaram tratamento prévio com um, dois ou pelo menos três MMCDs biológicos, com 38% tendo uso prévio de pelo menos um MMCD biológico não anti-TNF. Cerca de 32%, 22% e 19% dos pacientes dos grupos placebo, 2 mg e 4 mg de baricitinibe, respectivamente, receberam dose de resgate, e 18%, 10% e 11% descontinuaram do estudo.

Uma proporção significativamente maior de pacientes do grupo baricitinibe 4 mg apresentou resposta ACR20 em 12 semanas, comparado com o grupo placebo (55% *versus* 27%; $p < 0,001$) atingindo o desfecho primário de superioridade. Diferenças similares foram observadas para os escores HAQ-DI e DAS28 PCR ($p < 0,001$ para ambas comparações).

Os autores concluíram que, em pacientes com artrite reumatoide com resposta inadequada aos MMCDs biológicos, a dose diária de 4 mg de baricitinibe foi associada com melhoras clínicas estatisticamente significativas.

- c) Em relação à segurança, baricitinibe apresentou perfil de segurança equivalente aos MMCD biológicos e ao Inibidor de JAK já incorporado;

No estudo pivotal RA-BEAM (12), baricitinibe apresentou perfil de segurança similar ao observado para MMCD convencional e adalimumabe. Os resultados da meta-análise em rede Bayesiana indicaram que, baricitinibe em associação com MTX, não foi associado a nenhum risco significativo de ocorrência de EASs. (69)

Adicionalmente, baricitinibe apresentou perfil de segurança aceitável em análises de longo prazo de até sete anos. (83–85)

- d) Baricitinibe apresenta melhor comodidade posológica em relação aos MMCD biológicos e ao inibidor de JAK já incorporado, visto se tratar de medicamento com administração oral, uma vez ao dia. Esse fato pode contribuir com a melhora da adesão, visto que a administração não envolve procedimento invasivo e nem custos diretos aos pacientes relacionados aos aspectos logísticos necessários à aplicação;
- e) Por ser sintético, não necessita de cadeia fria, proporcionando maior facilidade de armazenamento, transporte e acondicionamento pelo paciente, reduzindo os custos totais desse processo, tanto para o Ministério da Saúde quanto para os estados e municípios, não necessitando de gastos adicionais no processo logístico em relação aos MMCDs biológicos;

A análise econômica de custo minimização concluiu que, considerando a somatória do custo de indução e de manutenção, baricitinibe tem custo inferior ao abatacepte, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe e tocilizumabe. E um custo superior apenas quando comparado a certolizumabe pegol e tofacitinibe. Em comparação ao adalimumabe, molécula *versus* a qual baricitinibe demonstrou superioridade em eficácia no estudo RA-BEAM, os

resultados indicam que o custo por respondedor de baricitinibe é inferior ao de adalimumabe (R\$22.162 versus R\$26.406, redução de 16%), mostrando ser a opção com ótima relação de custo benefício para o sistema de saúde.

Assim, a incorporação de baricitinibe proporcionará economia de R\$135 milhões em 5 anos ao orçamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, visto o seu custo estar em paridade com ao adalimumabe, medicamento biológico ofertado pelo SUS para maior número de pacientes na indicação de artrite reumatoide e para qual baricitinibe demonstrou eficácia superior no estudo RE-BEAM. (12) E menor que o etanercepte, segundo MMCD biológico mais utilizado para esta indicação terapêutica. Esta economia pode chegar a R\$160 milhões se incluirmos os benefícios econômicos de baricitinibe em comparação aos demais medicamentos biológicos relacionados a ausência de necessidade de cuidados especiais de armazenamento (cadeia fria) e de desperdício associado a administração de medicações não orais.

Adicionalmente, esta economia pode chegar em até R\$245 milhões se a participação de mercado de baricitinibe começar em 5% e chegar em 20% após 5 anos de incorporação.

Isto posto, sendo a primeira molécula capaz de demonstrar superioridade (12,100) a um biológico em associação ao MTX aliado a uma economia substancial ao orçamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, solicitamos através desta a incorporação de baricitinibe ao sistema público de saúde para tratamento de pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lundkvist J, Kasta F, Kobelt G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *Eur J Heal Econ.* 2008;8(Suppl. 2):S49–60.
2. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4:1–23.
3. Rein P, Mueller RB. Treatment with Biologicals in Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Rheumatol Ther.* 2017;4(2):247–61.
4. Al-Salama Z, Scott L. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2018;78(7):761–72.
5. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Artrite Reumatóide: Relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 148 p.
6. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção em Saúde. Portaria Conjunta nº 15, de 11 de dezembro de 2017: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
7. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):73–81.
8. Müller RB, von Kempis J, Haile SR, Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: A retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(1):28–34.
9. Souto A, Maneiro JR, Gómez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology.* 2016;55(3):523–34.
10. Valim JML, Chaer FGG, Guimarães DS, V.P. DSEL, B.D. BDS. Switching of biological

- therapies in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. *Futur Sci OA*. 2018;5(1):FSO355.
11. Sarzi-Puttini P, Ceribelli A, Marotto D, Batticciotto A, Atzeni F. Systemic rheumatic diseases: From biological agents to small molecules. *Autoimmun Rev*. 2019;18(6):583–92.
 12. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652–62.
 13. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(2):123–30.
 14. Angelotti F, Parma A, Cafaro G, Capecchi R, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2017: the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:368–78.
 15. Mota L, Cruz BA, Brenol C V, Pereira IA, Fronza LLR, Bertolo MB, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2012 para o tratamento de artrite reumatóide. *Rev Bras Reum*. 2012;52(2):152–74.
 16. Taylor PC. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2019;58(Suppl. 1):i17–26.
 17. Kobak S, Bes C. An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis. *Mult Scler J*. 2018;10(1):3–11.
 18. Senna E, De Barros A, Silva E, Costa I, Pereira L, Ciconelli R, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004;31(3):594–7.
 19. Marques Neto J, Gonçalves E, Langen L, Cunha M, Radominski S, Oliveira S, et al. Estudo multicêntrico da prevalência de artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reum*. 1993;33(5):169–73.
 20. Okada Y. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014;506(7488):376–81.

21. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJW, Eklund A, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(10):1488–92.
22. Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, Wagner CA, Cheng D, Thiele GM, et al. Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody mediated inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):813–21.
23. Nunes, A; Mesquita H. Tocilizumab: uma nova classe de agentes biológicos eficaz no tratamento da artrite reumatóide. *Rev Interdiscip Estud Exp*. 2015;7:29–34.
24. Kim WU, Min SY, Cho ML, Youn J, Min JK, Lee SH, et al. The role of IL-12 in inflammatory activity of patients with rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol*. 2000;119(1):175–81.
25. Kiener HP, Niederreiter B, Lee DM, Jimenez-Boj E, Smolen JS, Brenner MB. Cadherin-11 Promotes Invasive Behavior of Fibroblast-like Synoviocytes. *Arthritis Rheum*. 2009;60(5):1305–10.
26. Holers VM. Autoimmunity to citrullinated proteins and the initiation of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol*. 2013;25(6):728–35.
27. Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, Alvir J, Tarallo M. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: a current perspective. *Rheumatol Int*. 2016;36(5):685–95.
28. O’Shea JJ, Pesu M, Borie DC CP. A new modality for immunosuppression: targeting the JAK/STAT pathway. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3:555–64.
29. Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as Therapeutic Targets in Rheumatoid Arthritis and Other Inflammatory Diseases. *Pharmacol Rev*. 2015;67(2):280–309.
30. Brennan F, McInnes I. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 2008;118(11):3537–45.
31. Katsikis PD, Chu C, Brennan F, Maini R, Feldmann M. Immunoregulatory Role of Interleukin 10 in Rheumatoid Arthritis. *J Exp Med*. 2004;179(5):1517–27.

32. O'Sullivan L a, Liongue C, Lewis RS, Stephenson SEM, Ward AC. Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat-Socs pathway in disease. *Mol Immunol.* 2007;44(10):2497–506.
33. Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J. Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: Scientific rationale and clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(4):513–26.
34. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino A V, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med.* 2015;66:311–28.
35. Yuan M, Wang T. Advances of the interleukin-21 signaling pathway in immunity and angiogenesis. *Biomed Reports.* 2016;5(1):3–6.
36. Santos D, Mendes S, Morgado M. Inibidores das Janus Associated Kinases na terapêutica farmacológica. *Rev Port Farm.* 2017;9:21–34.
37. Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. *Growth Factors.* 2012;30(2):88–106.
38. O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl. 2):ii111–ii115.
39. Brizzi MF, Aronica MG, Rosso A, Bagnara GP, Yarden Y, Pegoraro L. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates JAK2 signaling pathway and rapidly activates p93fes, STAT1 p91, and STAT3 p92 in polymorphonuclear leukocytes. *J Biol Chem.* 1996;271(7):3562–7.
40. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, Coombs JH, Fletcher MP, Gruben D, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):1895–905.
41. Sociedade de Reumatologia do Rio de Janeiro (SRRJ). Doenças Reumáticas - Artrite Reumatóide. Rio de Janeiro: SRRJ;
42. Walsh DA, McWilliams DF. Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(10):581–92.

43. Campos OAM de, Nazário NO, Fialho SC de MS, Fialho GL, Oliveira FJS de, Castro GRW de, et al. Avaliação do risco cardiovascular de pacientes com artrite reumatoide utilizando o índice SCORE. *Rev Bras Reumatol.* 2016;56(2):138–44.
44. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res.* 2008;59(12):1690–7.
45. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Rev Bras Reum.* 2011;51(3):199–219.
46. Aletaha D, Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1580–8.
47. Arnett F, Edworthy S, Bloch D, McShane D, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315–24.
48. Gossec L, Dougados M, Rincheval N, Balanescu A, Boumpas D, Canadello S, et al. Elaboration of the preliminary Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(11):1680–5.
49. Abu Al-Fadl EM, Ismail MA, Thabit M, El-Serogy Y. Assessment of health-related quality of life, anxiety and depression in patients with early rheumatoid arthritis. *Egypt Rheumatol.* 2014;36(2):51–6.
50. Franke LC, Ament AJHA, Laar MAFJ van de, Boonen A, Severens JL. Cost-of-illness of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(4 Suppl. 55):S118–23.
51. Chermont GC, Kowalski SC, Ciconelli RM, Ferraz MB. Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(1):24–31.
52. van der Heide A, Jacobs J, Bijlsma J, et al. The effectiveness of early treatment with “second-line” antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.*

1996;124:699–707.

53. Tanaka Y, Hirata S, Saleem B, Emery P. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:S22–S27.
54. Yamaoka K. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Chem Biol*. 2016;32:29–33.
55. Yonekura CL, Oliveira RDR, Tifton DC, Ranza R, Ranzolin A, Hayata AL, et al. Incidence of tuberculosis among patients with rheumatoid arthritis using TNF blockers in Brazil: data from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases (Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas – BiobadaBrasil). *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(Suppl. 2):477–83.
56. Acurcio F, Machado M, Moura C, Ferre F, Guerra Júnior A, Andrade E, et al. Medication persistence of DMARDs and anti-TNF agents in a cohort of patients with rheumatoid arthritis in Brazil. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(10):1489–96.
57. Louder A, Singh A, Saverno K, et al. Patient preferences regarding rheumatoid arthritis therapies: a conjoint analysis. *Am Heal Drug Benefits*. 2016;9:84–93.
58. Alten R, Krüger K, Rellecke J, et al. Examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:2217–2228.
59. O’Shea, JJ; Laurence, A; McInnes I. Back to the Future: Oral targeted therapy for RA and other autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(3):173–82.
60. Eli Lilly do Brasil Ltda. Olumiant (baricitinibe) [Bula]. São Paulo; 2018. p. 16.
61. Fridman JS, Scherle PA, Collins R, Burn TC, Li Y, Li J, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 Is Efficacious in Rodent Models of Arthritis: Preclinical Characterization of INCB028050. *J Immunol*. 2010;184(9):5298–307.
62. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960–77.

63. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica. Orenzia (abatacepte) [Bula]. São Paulo; 2018.
64. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. MabThera (rituximabe) [Bula]. Rio de Janeiro; 2016.
65. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Actemra (tocilizumabe) [Bula]. Rio de Janeiro; 2017.
66. Laboratórios Pfizer Ltda. Xeljanz (citrato de tofacitinibe) [Bula]. São Paulo; 2019.
67. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
68. Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, Gaich C, DeLozier AM, Dudek A, et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: Secondary analyses from the RA-BEAM study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1853–61.
69. Bae S-C, Lee YH. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol*. 2018;[Epub ahead of print].
70. Genovese MC. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *J fur Miner*. 2016;23(2):60–1.
71. Burmester G, Benda B, Gruben D, et al. Tofacitinib for rheumatoid arthritis – Authors’reply. *Lancet*. 2013;381(9880):1812–3.
72. van Vollenhoven R, Fleischmann R, Cohen S, Lee, EB, García Meijide J, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508–19.
73. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone, E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):559–70.
74. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi, S, Zwillich S, Tofacitinib Study

- Investigators. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res.* 2011;63(8):1150–8.
75. Tanaka Y, Emoto K, Cai Z, Aoki T, Schlichting D, Rooney T, et al. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis receiving background methotrexate therapy: A 12-week, double-blind, randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol.* 2016;43(3):504–11.
 76. Kremer J, Cohen S, Wilkinson B, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):970–81.
 77. Kremer J, Li Z, Hall S, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann InternMed.* 2013;159(4):253–261.
 78. Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, Schlichting DE, Beattie SD, Berclaz PY, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):333–40.
 79. Dougados M, van der Heijde D, Chen Y-C, et al. LB0001 Baricitinib, an Oral Janus Kinase (JAK)1/JAK2 Inhibitor, in Patients with Active Rheumatoid Arthritis (RA) and An Inadequate Response to CDMARD Therapy: Results of the Phase 3 RA-Build Study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl. 2):79.
 80. Greenwald M, Fidelus-Gort R, Levy R. A randomized dose-ranging, placebo-controlled study of INCB028050, a selective JAK1 and JAK2 inhibitor in subjects with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(Suppl. 10):2172.
 81. Smolen JS, Kremer JM, Gaich CL, Delozier AM, Schlichting DE, Xie L, et al. Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BEACON). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):694–700.
 82. Ravasio R, Antonelli S, Rogai V, Losi S, Fakhouri W, Capron JP. Mean cost per number needed to treat of baricitinib versus adalimumab in the treatment of rheumatoid

- arthritis in Italy. *Glob Reg Heal Technol Assess*. 2018;2018:1–6.
83. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, Hyslop DL, Macias WL, Rooney T, et al. Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment. *J Rheumatol*. 2019;46(1):7–18.
 84. Genovese M, Smolen J, Takeuchi T, Hyslop D, Macias W, Rooney T, et al. Safety Profile of Baricitinib for the Treatment of Rheumatoid Arthritis up to 6 Years: An Updated Integrated Safety Analysis. In: 2018 ACR/ARHP Annual Meeting. 2018. p. 962.
 85. Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T, Rüdiger G, Brinker D, Rooney T, et al. Safety Profile of Baricitinib for the Treatment Of Rheumatoid Arthritis up to 7 Years : An Updated Integrated Safety Analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(Suppl. 2):A308.
 86. Dougados M, Van Der Heijde D, Chen YC, Greenwald M, Drescher E, Liu J, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: Results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):88–95.
 87. Emery P, Blanco R, Maldonado Cocco J, Chen YC, Gaich CL, Delozier AM, et al. Patient-reported outcomes from a phase III study of baricitinib in patients with conventional synthetic DMARD-refractory rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000410.
 88. Li Z, Hu J, Bao C, Li X, Li X, Xu J, et al. SAT0218 Efficacy and safety of baricitinib in MTX-IR patients with rheumatoid arthritis: 52 week results from a phase 3 study (RA-BALANCE). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:969–70.
 89. European Medicines Agency (EMA). Olumiant. 2017. p. 38.
 90. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Olumiant (baricitinib) [Bula]. 2018.
 91. Australian Government. Department of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration (TGA). Public Summary: Olumiant. 2018.
 92. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis. Technology appraisal guidance [TA466]. Geneva: NICE; 2017.
 93. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda. Orenzia (abatacepte) [Bula]. São Paulo; 2019.

94. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Simponi (golimumabe) [Bula]. São Paulo; 2019.
95. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. MabThera (rituximabe) [Bula]. Rio de Janeiro; 2019.
96. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Remicade (infliximabe) [Bula]. Rio de Janeiro; 2019.
97. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Actemra (tocilizumabe) [Bula]. Rio de Janeiro; 2019.
98. UCB Biopharma Ltda. Cimzia (certolizumabe pegol) [Bula]. São Paulo; 2019.
99. Laboratórios Pfizer Ltda. Enbrel (etanercepte) [Bula]. São Paulo; 2019.
100. Fleischmann R, Landewé R, Smolen JS. Review of head-to-head study designs in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):279–85.
101. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>
102. van Vollenhoven R, Helt C, Muram D, Arora V, Correia AP, de la Torre I, et al. Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients Receiving Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs or Corticosteroids. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):525–36.
103. van der Heijde D, Dougados M, Chen Y, Greenwald M, Drescher E, Klar R, et al. Effects of baricitinib on radiographic progression of structural joint damage at 1 year in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *RMD Open*. 2018;4(1):e000662.
104. Mitchell TS, Moots RJ, Wright HL. Janus kinase inhibitors prevent migration of rheumatoid arthritis neutrophils towards interleukin-8, but do not inhibit priming of the respiratory burst or reactive oxygen species production. *Clin Exp Immunol*. 2017;189(2):250–8.
105. Kremer JM, Genovese MC, Keystone E, Taylor PC, Zuckerman SH, Ruotolo G, et al. Effects of Baricitinib on Lipid, Apolipoprotein, and Lipoprotein Particle Profiles in a Phase IIb Study of Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(5):943–52.

106. Genovese MC, Kremer JM, Kartman CE, Schlichting DE, Xie L, Carmack T, et al. Response to baricitinib based on prior biologic use in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2018;57(5):900–8.
107. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):506–17.

**ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO
OLUMIANT® E BULA DE OLUMIANT®**



Bula
Baricitinibe.pdf



DOU.pdf

ANEXO 2. PREÇO- OLUMIANT®



CMED
PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS
PREÇO FÁBRICA (PF) E PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (PMVG)
 Atualizada em 22/05/2019

PRINCÍPIO ATIVO	CGREM	Medicamento (Laboratório)	Apresentação	ICMS 0%		ICMS 12%		ICMS 17%		ICMS 17,50%		ICMS 18%		ICMS 20%	
				PF	PMVG	PF	PMVG	PF	PMVG	PF	PMVG	PF	PMVG	PF	PMVG
acequazumabe	507618030021101	TALTZ (EU LILLY)	80MG/ML SOL INI CT 1	4206,92	3356,82	4.861,47	3.862,40	5.198,61	4.150,57	5.234,92	4.179,58	5272,74	4.208,56	5.424,17	4.330,62
			SER PREENC VD INC X 2ML												
inequazumabe	507618030021201	TALTZ (EU LILLY)	80MG/ML SOL INI CT 2	8413,85	6717,62	9.722,94	7.762,80	10.397,23	8.301,15	10.469,84	8.359,12	10543,49	8.417,92	10.848,75	8.561,64
			SER PREENC VD INC X 1ML												
acequazumabe	507618030021301	TALTZ (EU LILLY)	80MG/ML SOL INI CT 3	12620,76	10076,43	14.584,41	11.644,19	15.595,84	12.451,72	15.704,76	12.538,68	15815,25	12.629,88	16.273,12	12.992,43
OLARATUMABE	507618030023401	Lartuvo (EU LILLY)	500 MG SOL INI CT FA VD INC X 50 ML	6631,69	5294,34	7.863,50	6.118,54	8.194,96	6.542,86	8.252,19	6.588,35	8310,24	6.634,90	8.550,84	6.826,99
BARICITINIBE	507619020021501	Olumiant (EU LILLY)	2 MG COM REV CT BL AL AL X 15	1119,96	894,17	1.294,21	1.033,90	1.388,96	1.104,09	1.391,63	1.112,67	1403,43	1.120,50	1.444,06	1.152,94
BARICITINIBE	507619020021601	Olumiant (EU LILLY)	2 MG COM REV CT BL AL AL X 30	2239,91	1788,35	2.588,42	2.066,59	2.767,92	2.209,31	2.787,25	2.225,34	2806,86	2.241,00	2.888,12	2.305,88
BARICITINIBE	507619020021701	Olumiant (EU LILLY)	4 MG COM REV CT BL AL AL X 15	1772,40	1415,08	2.048,16	1.635,25	2.190,20	1.748,66	2.205,50	1.760,87	2221,51	1.773,25	2.285,31	1.824,95
BARICITINIBE	507619020021801	Olumiant (EU LILLY)	4 MG COM REV CT BL AL AL X 30	3544,79	2830,16	4.096,32	3.270,50	4.380,40	3.497,31	4.410,99	3.524,73	4442,02	3.546,51	4.570,63	3.649,20

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Lilly.

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde.

Formulário de avaliação da qualidade de revisões sistemáticas.

Parâmetros	Bae 2018
1. Um projeto foi definido <i>a priori</i> ? A questão de pesquisa e os critérios de inclusão foram estabelecidos antes da realização do estudo.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo? Havia pelo menos dois avaliadores independentes e foi estabelecido um consenso para as eventuais divergências encontradas.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura? Pelo menos duas fontes eletrônicas foram pesquisadas. O relatório inclui a data e os bancos de dados utilizados (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE), as palavras chave e/ou termos MeSH e, sempre que possível, fornecer a estratégia de busca. A pesquisa foi complementada por literatura cinzenta e busca manual por: resenhas, livros-texto, registros especializados, consulta a especialistas, outros conteúdos atuais e revisão das referências dos estudos encontrados.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
4. O <i>status</i> de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão? Os autores declararam que procuraram por relatórios, independentemente do seu tipo de publicação. Os autores indicaram se foram ou não excluídos quaisquer relatórios (desde revisão sistemática), com base no estado de publicação, idioma, e etc.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? A lista de estudos incluídos e excluídos foi apresentada.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos? De uma forma agregada, como uma tabela, foram fornecidos os dados dos estudos originais, tais como: participantes, intervenções e resultados. A gama de características em todos os estudos analisados como, por exemplo, idade, raça,	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta

sexo, dados socioeconômicos relevantes, estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças foram apresentadas. () Não aplicável

7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? (x) Sim
"A priori, foram fornecidos métodos de avaliação (por exemplo, para os estudos de eficácia ou efetividade, caso o autor tenha optado por incluir apenas os estudos controlados randomizados, duplo-cegos, com placebo e que abordem sigilo da alocação, como critérios de inclusão), para outros tipos de estudos relevantes. () Não
() Sem resposta
() Não aplicável

8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões? () Sim
() Não
Os resultados de qualidade do rigor metodológico e científico foram considerados na análise e nas conclusões da revisão e, explicitamente, na formulação das recomendações. (x) Sem resposta
() Não aplicável

9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados? (x) Sim
() Não
Para os resultados agrupados, foi feito um teste para garantir que os estudos podiam ser associados e que avaliasse a homogeneidade (ou seja, teste de qui-quadrado de homogeneidade, I²). Se heterogêneos, um modelo de efeitos aleatórios foi usado e/ou foi levado em consideração à adequação clínica da combinação (ou seja, foi adequado combinar?). () Sem resposta
() Não aplicável

10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada? () Sim
() Não
Na avaliação de viés de publicação incluiu uma combinação gráfica auxiliar (por exemplo, gráfico de funil, ou outros testes disponíveis) ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão de Egger). (x) Sem resposta
() Não aplicável

11. Foram declarados os conflitos de interesses? (x) Sim
() Não
As potenciais fontes de financiamento do estudo foram claramente expostas tanto na revisão sistemática como nos estudos incluídos. () Sem resposta
() Não aplicável

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Taylor 2017
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Placebo: 81/488 (17%) Adalimumabe: 44/330 (13%) Baricitinibe 4 mg: 60/487 (12%)
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?

Sem informações que permitam avaliação

Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (102)

ANEXO 5. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Van vollenhoven	2018	(102)	Análise <i>post hoc</i> do estudo RA-BUILD (103).
2. Van der Heijde	2018	(103)	Estudo de extensão do estudo RA-BUILD (75).
3. Tanaka	2016	(75)	Estudo de fase II.
4. Smolen	2017	(81)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO – placebo.
5. Mitchell	2017	(104)	Desenho de estudo não está de acordo com a pergunta PICO – estudo <i>in vivo</i> .
6. Kremer	2017	(105)	Estudo de fase II.
7. Keystone	2015	(78)	Estudo de fase II.
8. Genovese	2016	(70)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO – placebo.
9. Genovese	2018	(106)	Subanálise do estudo RA-BEACON (107).
10. Fleischmann	2017	(107)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO –MTX.
11. Emery	2017	(87)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO – placebo.
12. Dougados	2017	(86)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO – placebo.

ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Descrição ou título do projeto/estudo/parecer/atividade a ser considerado (a):

OLUMIANT® (BARICITINIBE) NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ATIVA MODERADA A GRAVE

Posição:

- Autor (a) principal
- Coautor (a)
- Orientador (a)/Supervisor (a)
- Parecerista *Ad hoc*

Outros: Orlando Vitor da Silva (representante legal da Eli Lilly do Brasil Ltda).

Considerando o assunto em epígrafe, sua posição e os seus últimos cinco anos, responda as questões:

Sim Não

1. Você já aceitou de uma instituição, que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente, algum dos benefícios abaixo?

a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de sua pesquisa: Não

b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividade de ensino: Não

c) Financiamento para redução de artigos ou editoriais: Não

d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área: Não

e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe: Não

f) Algum outro benefício financeiro: Não

2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada? Não

3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, *royalties*)? Não

4. Você já atuou como perito judicial? Não

5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade?

a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos: Não

b) Organização governamental ou não-governamental: Não

c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro: Não

d) Partido político: Não

e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho: Não

f) Outro grupo de interesse: Não

6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico? Não

7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados? Não

8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público? Não

9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou parcialidade? Não

10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima? Não