

Baricitinibe (Olumiant®) para  
pacientes com  
Artrite Reumatoide ativa,  
moderada a grave

Nº 510  
Fevereiro/2020



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Baricitinibe (Olumiant<sup>®</sup>) para  
pacientes com  
Artrite Reumatoide ativa,  
moderada a grave

2020 Ministério da Saúde.

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração do Relatório*

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE– CMATS/DGITIS/SCTIE/MS

*Análise Crítica*

Ana Carolina de Freitas Lopes

*Monitoramento do Horizonte Tecnológico*

Thais Conceição Borges

*Revisão*

Clementina Corah Lucas Prado

Edison Vieira de Melo Júnior

*Supervisão*

Vânia Cristina Canuto Santos – Diretora do DGITIS



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pergunta estruturada (PICO) elaborada pelo demandante para busca e seleção de evidências. Reproduzido a partir de Eli Lilly do Brasil (2019) (9). .....	21
Tabela 2. Perfil de Evidências pelo sistema GRADE para a comparação entre baricitinibe 4mg e adalimumabe 40mg. Elaboração própria. ....	30
Tabela 3. Perfil de evidências pelo sistema GRADE para a comparação entre baricitinibe 4mg e tofacitinibe 5mg. Elaboração própria. ....	32
Tabela 4. Cálculo do número de doses, custo anual e custo nos dois primeiros anos de tratamento com a aquisição dos medicamentos disponíveis no SUS para Artrite Reumatoide moderada a grave e baricitinibe Apresentados pelo demandante. Reproduzido a partir de Eli Lilly do Brasil (2019) (9). ....	37
Tabela 5. Cálculo do número de doses, custo anual e custo nos dois primeiros anos de tratamento com a aquisição dos medicamentos disponíveis no SUS para Artrite Reumatoide moderada a grave e baricitinibe. Elaboração própria. ....	38
Tabela 6. Projeção da população de Pacientes com artrite reumatoide atendida pelo SUS. Reproduzido a partir de Eli Lilly do Brasil (2019) (9). ....	40
Tabela 7. Distribuição do número de pacientes com AR atendidos pelo SUS de acordo com os medicamentos disponíveis em março de 2019. Reproduzido a partir de Eli Lilly do Brasil (2019) (9). ....	41
Tabela 8. Projeção da participação de mercado de cada medicamento incorporado para artrite reumatoide no SUS no cenário referência (sem a incorporação do baricitinibe) entre 2020 e 2024. Reproduzido a partir de Eli Lilly do Brasil (2019) (9). ....	41
Tabela 9. Projeção da participação de mercado de cada medicamento após a incorporação do baricitinibe para artrite reumatoide no SUS, proposto pelo demandante, entre 2020 e 2024. Reproduzido a partir de Eli Lilly do Brasil (2019) (8). ....	42
Tabela 10. Impacto orçamentário estimado com a aquisição de medicamentos para artrite reumatoide nos cenários referência (sem a incorporação do baricitinibe) e projetado (com a incorporação do baricitinibe), no período entre 2020 e 2024, apresentado pelo demandante. Reproduzido a partir de Eli Lilly do Brasil (2019) (8). ....	42
Tabela 11. Resultados das análises de cenário para o impacto orçamentário da incorporação do baricitinibe ao sus, entre 2020 e 2024, propostos pelo demandante. Reproduzido a partir de Eli Lilly do Brasil (2019) (8). ....	43
Tabela 12. Impacto orçamentário estimado com a aquisição de medicamentos para artrite reumatoide nos cenários referência (sem a incorporação do baricitinibe) e projetado (com a incorporação do baricitinibe), no período entre 2020 e 2024, considerando os valores de custos atualizados. Elaboração própria. ....	43
Tabela 13. Características dos participantes da consulta pública nº 71/2019 por meio do formulário técnico científico. ....	47
Tabela 14. Comparação entre baricitinibe e adalimumabe no estudo RA-BEAM para os desfechos ACR20, ACR50 e ACR70 entre 8 e 52 semanas de acompanhamento. Elaborado a partir de Taylor et al. (2017). 51	
Tabela 15. Características dos participantes da consulta pública nº 71/2019 por meio do formulário de experiência ou opinião. ....	57

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de decisão terapêutica da Artrite Reumatoide, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas publicado em 2019 (5). ....	18
--	----



Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido de Eli Lilly do Brasil (9)..... 22

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. MMCD biológicos e tofacitinibe: mecanismo de ação, contraindicações, esquemas de administração para pacientes adultos e monitorização (8). ....	15
Quadro 2. Comparativo entre o preço proposto pela Eli Lilly para incorporação do baricitinibe ao PCDT da Artrite Reumatoide no SUS e o Preço Fábrica disponibilizado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (Outubro de 2019).....	20
Quadro 3. Características do estudo de custo por respondedor elaborado pelo demandante para a comparação entre baricitinibe e adalimumabe. ....	33
Quadro 4. Características do estudo de custo Minimização elaborado pelo demandante para a comparação entre baricitinibe e os MMCD biológicos e tofacitinibe, previstos no PCDT da AR (2019)....	34
Quadro 5. Medicamentos potenciais para artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta insuficiente ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos.....	45



## Sumário

LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	6
LISTA DE QUADROS.....	7
<b>1. CONTEXTO .....</b>	<b>7</b>
<b>2. APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>3. RESUMO EXECUTIVO .....</b>	<b>9</b>
<b>4. CONDIÇÃO CLÍNICA.....</b>	<b>12</b>
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	12
4.2 Tratamento recomendado .....	13
<b>5. A TECNOLOGIA .....</b>	<b>18</b>
5.1 Descrição .....	18
5.2 Ficha técnica.....	19
5.3 Preço proposto para incorporação .....	20
<b>6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA .....</b>	<b>21</b>
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	21
6.2 Avaliação crítica da demanda .....	22
6.3 Evidência Clínica .....	24
6.4 Avaliação Econômica.....	33
6.5 Análise de Impacto Orçamentário .....	40
6.6 Avaliação por outras agências de ATS.....	44
6.7 Monitoramento do horizonte tecnológico.....	44
6.8 Considerações gerais.....	45
<b>7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....</b>	<b>46</b>
<b>8. CONSULTA PÚBLICA.....</b>	<b>46</b>
8.1 Contribuições técnico-científicas .....	47
8.2 Contribuições sobre experiência ou opinião.....	57
8.3 Avaliação global das contribuições .....	64
<b>9. RECOMENDAÇÃO FINAL.....</b>	<b>64</b>
<b>10. DECISÃO.....</b>	<b>65</b>
<b>11. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>66</b>
<b>12. ANEXO: ESTRATÉGIAS DE BUSCA PARA CADA BASE DE DADOS UTILIZADAS PELO DEMANDANTE.....</b>	<b>68</b>



## 1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## 2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 10 de julho de 2019 pela Eli Lilly do Brasil LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do baricitinibe (Olumiant®) para pacientes adultos com Artrite Reumatoide (AR) estabelecida, moderada a grave, que apresentaram resposta insuficiente ou intolerância a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs) não biológicos e biológicos, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Baricitinibe (Olumiant®), 2mg ou 4mg.

**Indicação:** Tratamento de pacientes adultos com AR estabelecida, moderada a grave, que apresentaram resposta insuficiente ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos.

**Demandante:** Eli Lilly do Brasil LTDA.

**Introdução:** A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença crônica, sem cura, de causa autoimune e com maior prevalência em mulheres. É caracterizada pela inflamação das articulações, principalmente das mãos e dos pés, que repercute na forma de dores, inchaço, dificuldades de movimentação e fadiga, além de risco aumentado para doenças cardiovasculares. O diagnóstico é realizado a partir de exames clínicos e complementares. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da AR (2019) inclui anti-inflamatórios não esteroidais, glicocorticoides, imunossuppressores, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos (metotrexato, sulfassalazina, leflunomida, hidroxicloroquina, cloroquina), MMCD sintético alvo específico (tofacitinibe), MMCD biológicos anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe e golimumabe); e MMCD biológicos não anti-TNF (abatacepte, rituximabe e tocilizumabe).

**Pergunta:** Em pacientes adultos com AR estabelecida, moderada a grave, que apresentaram resposta insuficiente ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos, o uso de baricitinibe (Olumiant®) proporciona benefício clínico (eficácia e segurança) comparáveis aos MMCDs biológicos e tofacitinibe?



**Evidências científicas:** Baricitinibe foi comparado a adalimumabe em ECR e a tofacitinibe em meta-análise em rede. Baricitinibe demonstrou similaridade ao adalimumabe nos desfechos ACR50 e fadiga, e superioridade na avaliação global pelo paciente e diminuição da dor, com qualidade alta da evidência, com até 16 semanas de acompanhamento. Nos desfechos de segurança, não foram identificadas diferenças entre baricitinibe e adalimumabe nos desfechos de óbito e infecções graves, com qualidade baixa da evidência, com acompanhamento de 52 semanas. Baricitinibe demonstrou maior frequência de eventos adversos graves comparado a adalimumabe, com seguimento de 52 semanas e qualidade moderada da evidência. Baricitinibe demonstrou similaridade ao tofacitinibe nos desfechos ACR20 e eventos adversos graves, com seguimento entre 3 e 6 meses, e qualidade moderada da evidência. Não foram identificados ECR ou estudos observacionais que comparassem baricitinibe aos demais medicamentos oferecidos pelo SUS na mesma etapa de tratamento.

**Avaliação econômica:** O demandante propõe o preço de R\$ 1.020,07 para 30 comprimidos de 2mg ou 4mg de baricitinibe. Foi apresentada estimativa de custo por respondedor, comparando baricitinibe e adalimumabe, e custo-minimização, comparando baricitinibe aos MMCD biológicos e não biológicos disponíveis no SUS. O horizonte temporal foi de 2 anos e adotou-se a perspectiva do SUS, incluindo apenas os custos médicos diretos de aquisição dos medicamentos. Os dados de número de doses e custos unitários foram atualizados pela Secretaria-Executiva da Conitec. Nos dois primeiros anos de tratamento, baricitinibe apresentaria o custo de R\$ 24.821,70. A partir do segundo ano de tratamento, o custo anual do baricitinibe seria superior ao do tofacitinibe (R\$11.071,67), atualmente com o menor custo de tratamento.

**Avaliação de impacto orçamentário:** A análise apresentada pelo demandante considera o número de pacientes com AR com tratamento atual pelo SUS, com projeção de crescimento linear para os anos seguintes. A proposta de participação de mercado do baricitinibe é de 2%, 6%, 10%, 12% e 15% nos cinco anos após a incorporação, com migração homogênea de pacientes a partir dos medicamentos já incorporados. Após atualização dos dados de custo dos medicamentos, a diferença com a incorporação do baricitinibe seria de economia acumulada em R\$35.299.956 em cinco anos. Esses valores estão potencialmente superestimados. Os benefícios econômicos da incorporação do baricitinibe podem ser inferiores ou ausentes.



**Experiência internacional:** Baricitinibe é recomendado na Inglaterra, Escócia, Canadá e Austrália mediante custo de tratamento igual ou inferior aos medicamentos já oferecidos por esses países para a mesma indicação.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** Foram localizados cinco medicamentos para o tratamento da AR ativa moderada a grave com resposta insuficiente ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos, em fase 3 de desenvolvimento clínico. Dentre eles, dois apresentam via de administração oral (upadacitinibe e filgotinibe).

**Conflitos de interesses:** Os elaboradores deste relatório declaram não possuir conflitos de interesses com a matéria em análise.

**Recomendação preliminar:** Considerou-se que baricitinibe não demonstrou superioridade clínica ou econômica comparada aos medicamentos disponíveis que justifiquem sua incorporação no SUS. Assim, a CONITEC em 07/11/2019, recomendou não incorporação no SUS do baricitinibe (Olumiant®) para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide estabelecida, moderada ou grave, com resposta insuficiente ou intolerância a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença não biológicos e biológicos.

**Consulta pública:** Foram recebidas 143 contribuições técnico-científicas e 748 contribuições de experiência ou opinião, incluindo, entre eles, a empresa demandante e a associação de pacientes com AR (GrupAR/EncontrAR). O conteúdo das contribuições foi principalmente sobre: 1) pacientes que permanecem com atividade elevada da doença, mesmo após utilização das opções de tratamento disponíveis no SUS; 2) necessidade de aumentar o número de terapias disponíveis; 3) comodidade logística e posológica, com potencial aumento da adesão; e 4) nova proposta de preço para incorporação, de R\$ 30,33 por comprimido e custo anual de tratamento de R\$ 11.071,67, equivalente ao do tofacitinibe, que apresenta o menor custo de tratamento atualmente. Discussões e referências adicionais foram incorporadas ao relatório. A CONITEC entendeu que houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

**Recomendação final:** Os membros da CONITEC em 05/02/2020 deliberaram por recomendar a incorporação no SUS do baricitinibe (Olumiant®) para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide estabelecida, moderada ou grave, com resposta insuficiente ou intolerância a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença não biológicos e biológicos, condicionada a reavaliação do conjunto de medicamentos disponíveis nas mesmas etapas de tratamento com base em avaliação econômica. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 501/2020.



**Decisão:** Incorporar o baricitinibe para pacientes com artrite reumatoide ativa, moderada a grave, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 8, publicada no Diário Oficial da União nº 49, seção 1, página 187, em 12 de março de 2020.

## 4. CONDIÇÃO CLÍNICA

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença crônica, sem cura, de causa autoimune e base inflamatória (1–5). É caracterizada pela inflamação das articulações, principalmente das mãos e dos pés, que repercute na forma de dores, inchaço, dificuldades de movimentação e fadiga (1–3). Com a progressão da doença, sem tratamento, metade dos pacientes terão sua capacidade laborativa significativamente afetada (2–4). A prevalência mundial, e também no Brasil, está entre 0,3% e 1%, com predominância do sexo feminino (acomete duas vezes mais mulheres do que homens) (4,6). Dentre as manifestações extra-articulares da AR, destaca-se o elevado risco de óbito por doenças cardiovasculares, com 50% mais risco que a população geral, em virtude do importante componente inflamatório compartilhado entre elas (7).

O diagnóstico da AR é baseado em exames clínicos e complementares, considerando-se o tempo de evolução da artrite, a presença de autoanticorpos (Fator Reumatoide e anti-CCP), a elevação de provas de atividade inflamatória (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa) e as alterações compatíveis em exames de imagem (radiografia simples, ultrassonografia ou ressonância magnética) (1,5). De acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) (1987) ou pelo *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) (2010), o diagnóstico da AR é feito quando pelo menos 4 dos seguintes critérios estão presentes por pelo menos 6 semanas:

- 1) Rigidez articular matinal durando pelo menos 1 hora;
- 2) Artrite em pelo menos três áreas articulares;
- 3) Artrite de articulações das mãos: punhos, interfalangeanas proximais (articulação do meio dos dedos) e metacarpofalangeanas (entre os dedos e mão);
- 4) Artrite simétrica (por exemplo no punho esquerdo e no direito);
- 5) Presença de nódulos reumatoides;
- 6) Presença de Fator Reumatóide no sangue;



- 7) Alterações radiográficas: erosões articulares ou descalcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos.

A classificação da atividade da doença é utilizada para a definição da conduta terapêutica e monitorização do sucesso do tratamento. A atividade da doença pode ser classificada como alta, moderada, leve ou em remissão, de acordo com sinais e sintomas apresentados pelo paciente. O PCDT preconiza que o acompanhamento dos pacientes com AR deve incluir avaliações de atividade da doença a cada consulta, sendo recomendados os índices: DAS 28 (*Disease Activity Score 28*), o índice simplificado de atividade de doença SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) e o índice clínico de atividade de doença CDAI (*Clinical Disease Activity Index*). Para a classificação da artrite reumatoide com atividade da doença moderada ou alta, considera-se pontuação superior a 3,2 no índice DAS 28, ou superior a 11 no índice SDAI, ou superior a 10 no índice CDAI (5). Além de atividade de doença, a capacidade funcional também deve ser acompanhada anualmente, por meio do HAQ (*Health Assessment Questionnaire*; 0-3 pontos).

Para o acompanhamento da resposta terapêutica, utiliza-se o critério ACR, que avalia a melhora na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas e a melhora em pelo menos 3 dos 5 parâmetros a seguir:

- 1) Avaliação global da doença pelo paciente;
- 2) Avaliação global da doença pelo médico;
- 3) Avaliação da dor por meio de escala;
- 4) Avaliação física por meio de questionário sobre incapacidade funcional; e
- 5) Melhora em 1 das 2 provas inflamatórias de fase aguda (velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa).

Os desfechos ACR20, ACR50 e ACR70 indicam uma melhora em 20%, 50% e 70%, respectivamente, na contagem de articulações dolorosas e em pelo menos 3 dos 5 parâmetros citados.

#### **4.2 Tratamento recomendado**

O tratamento de pacientes com Artrite Reumatoide, no âmbito do SUS, é regido por meio de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), com última atualização publicada em 2019. O objetivo do tratamento é atingir atividade da doença com nível leve ou,



preferencialmente, em remissão. A escolha terapêutica deve considerar a decisão compartilhada entre médico e paciente, incluindo preferências sobre vias de administração, intervalos de aplicação e efeitos adversos. Também deve ser considerado o balanço entre custos e benefícios, facilidade de acesso, disponibilidade de medicamentos, condições de armazenamento, existência de centros de infusão e educação do paciente (5).

O tratamento medicamentoso inclui anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) (ibuprofeno e naproxeno), glicocorticoides (metilprednisolona, prednisona e prednisolona), imunossuppressores (ciclosporina, ciclofosfamida e azatioprina), medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos (metotrexato, sulfasalazina, leflunomida, hidroxicloroquina e cloroquina), MMCD sintético alvo específico (tofacitinibe), MMCD biológicos anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe e golimumabe) e MMCD biológicos não anti-TNF (abatcepte, rituximabe e tocilizumabe).

A primeira etapa do tratamento deve ser iniciada preferencialmente com metotrexato (associado a ácido fólico) (primeira linha). Se a atividade da doença permanecer moderada ou alta após 3 meses de tratamento em doses plenas (falha terapêutica), recomenda-se a substituição por outro MMCD sintético ou a combinação de dois ou três MMCD sintéticos (segunda linha).

Em casos de persistência da atividade da doença moderada a alta após primeira etapa (falha terapêutica), passa-se para a segunda etapa de tratamento, composta por MMCD biológicos e tofacitinibe. O PCDT considera que os medicamentos disponíveis na segunda etapa de tratamento possuem perfis de eficácia e segurança semelhantes, sem predileção entre as opções disponíveis. O MMCD biológico que apresentar resposta adequada deve ser mantido. Em caso de falha terapêutica ou intolerância, admite-se uma terceira etapa de tratamento, com outro MMCD biológico ou tofacitinibe, desde que não tenha sido utilizado anteriormente.

Dessa forma, o baricitinibe foi proposto para compor o arsenal terapêutico da segunda e terceira etapas de tratamento. No Quadro 1 estão apresentados os MMCD biológicos e tofacitinibe quanto a seus mecanismos de ação, contraindicações, esquemas de administração para pacientes adultos e monitorização. O algoritmo de decisão terapêutica da artrite reumatoide, conforme PCDT, está reproduzido na Figura 1.



**QUADRO 1. MMCD biológicos e tofacitinibe: mecanismo de ação, contraindicações, esquemas de administração para pacientes adultos e monitorização (8).**

<b>Medicamento</b>	<b>Mecanismo de ação</b>	<b>Contraindicações</b>	<b>Esquema de administração</b>	<b>Monitorização</b>
Adalimumabe	Antagonista do fator de necrose tumoral	Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. Tuberculose sem tratamento. Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. Infecção fúngica ameaçadora à vida. Infecção por herpes zoster ativa. Hepatites B ou C agudas. Doença linfoproliferativa nos últimos 5 anos. Insuficiência cardíaca congestiva classes III ou IV. Doença neurológica desmielinizante.	40 mg, por via subcutânea, a cada 02 semanas.	Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP a cada 1 a 3 meses.
Certolizumabe pegol	Antagonista do fator de necrose tumoral	Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. Tuberculose sem tratamento. Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. Infecção fúngica ameaçadora à vida. Infecção por herpes zoster ativa. Hepatites B ou C agudas. Doença linfoproliferativa nos últimos 5 anos. Insuficiência cardíaca congestiva classes III ou IV. Doença neurológica desmielinizante.	Iniciar com 400 mg, por via subcutânea, nas semanas 0, 2 e 4; após, manter 200mg a cada 02 semanas ou 400mg a cada 04 semanas.	Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP a cada 1 a 3 meses.
Etanercepte	Antagonista do fator de necrose tumoral	Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. Tuberculose sem tratamento. Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. Infecção fúngica ameaçadora à vida. Infecção por herpes zoster ativa. Hepatites B ou C agudas. Doença linfoproliferativa nos últimos 5 anos. Insuficiência cardíaca congestiva classes III ou IV. Doença neurológica desmielinizante.	50 mg, por via subcutânea, 01 vez por semana.	Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP a cada 1 a 3 meses.
Infliximabe	Antagonista do fator de necrose tumoral	Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. Tuberculose sem tratamento. Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. Infecção fúngica ameaçadora à vida. Infecção por herpes zoster ativa. Hepatites B ou C agudas. Doença linfoproliferativa nos últimos 5 anos. Insuficiência cardíaca congestiva classes III ou IV. Doença neurológica desmielinizante.	Iniciar com 3 mg/kg/dose, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e, após, manter a mesma dose a cada 08 semanas.	Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP a cada 1 a 3 meses.
Golimumabe	Antagonista do fator de necrose tumoral	Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. Tuberculose sem tratamento. Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. Infecção	50 mg, por via subcutânea, uma vez por mês.	Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste



		fúngica ameaçadora à vida. Infecção por herpes zoster ativa. Hepatites B ou C agudas. Doença linfoproliferativa nos últimos 5 anos. Insuficiência cardíaca congestiva classes III ou IV. Doença neurológica desmielinizante.		tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP a cada 1 a 3 meses.
Abatacepte	Inibidor da ativação de linfócitos T.	Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. Tuberculose sem tratamento. Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. Infecção fúngica ameaçadora à vida. Infecção por herpes zoster ativa. Hepatites B ou C agudas.	Iniciar com 500 mg, por via intravenosa, 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 04 semanas. OU 125 mg, por via subcutânea, a cada semana, independentemente do peso corporal.	Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP a cada 1 a 3 meses.
Rituximabe	Inibidor da ativação de linfócitos B.	Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. Tuberculose sem tratamento. Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. Infecção fúngica ameaçadora à vida. Infecção por herpes zoster ativa. Hepatites B ou C agudas.	1.000 mg, por via intravenosa, nos dias 0 e 14 e, após, a cada 6 ou mais meses, administrar 1.000 mg, por via intravenosa, nos dias 0 e 14.	Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP a cada 1 a 3 meses.
Tocilizumabe	Inibidor de interleucina 6.	Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. Tuberculose sem tratamento. Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. Infecção fúngica ameaçadora à vida. Infecção por herpes zoster ativa. Hepatites B ou C agudas. Elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade. Contagem total de neutrófilos inferior a 1.000/mm <sup>3</sup> . Contagem total de	8 mg/kg/dose (dose máxima de 800 mg), por via intravenosa, a cada 04 semanas.	Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP a cada 1 a 3 meses. Colesterol total, HDL, LDL, triglicerídios: A cada 6 a 12 meses.



		plaquetas inferior a 50.000/mm <sup>3</sup> . Risco iminente de perfuração intestinal.		
Tofacitinibe	Inibidor da janus quinase (JAK 1 e 3)	Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. Tuberculose sem tratamento. Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. Infecção fúngica ameaçadora à vida. Infecção por herpes zoster ativa. Hepatites B ou C agudas.	5 mg administrada duas vezes ao dia, por via oral. A dose deverá ser reduzida para 5 mg ao dia em pacientes com comprometimento renal moderado a grave, comprometimento hepático moderado, em uso de potentes inibidores do citocromo P450.	Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP a cada 1 a 3 meses.

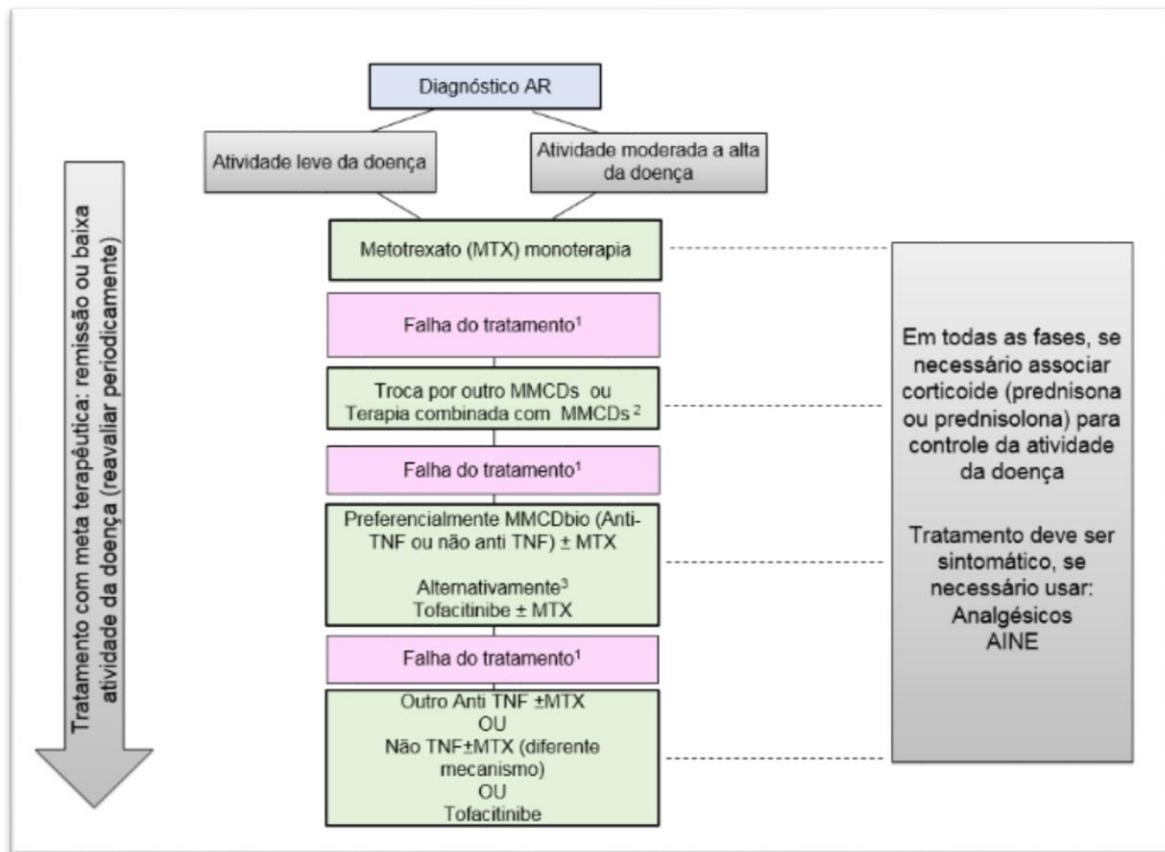


FIGURA 1. ALGORITMO DE DECISÃO TERAPÊUTICA DA ARTRITE REUMATOIDE, CONFORME PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PUBLICADO EM 2019 (5).

## 5. A TECNOLOGIA

### 5.1 Descrição

O baricitinibe (Olumiant®) é um medicamento inibidor da janus quinase (JAK), em especial das JAK 1 e 2. A via de sinalização das enzimas JAK é responsável pela ativação de citocinas relacionadas ao processo inflamatório característico da artrite reumatoide. Assim, baricitinibe promoveria a normalização das funções hematopoiéticas e imunológicas, contribuindo para o controle da atividade da doença (9).

O demandante aponta como necessidades médicas não atendidas pelos tratamentos atuais: conveniência posológica, eficácia em domínios como dor, função física, função mental e fadiga, e ausência de toxicidade (9).



## 5.2 Ficha técnica

**Tipo:** MEDICAMENTO

**Princípio Ativo:** Baricitinibe

**Nome comercial:** Olumiant®

**Apresentação:** Cada embalagem contém 30 comprimidos revestidos por película contendo 4 mg ou 2 mg de baricitinibe.

**Detentor do registro:** Eli Lilly do Brasil Ltda.

**Fabricante:** Lilly Del Caribe, INC.

**Indicação aprovada na Anvisa:** Olumiant® em monoterapia ou em combinação com metotrexato (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 antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs não biológicos e biológicos).

**Indicação proposta pelo demandante:** Tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta insuficiente ou intolerância a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs) não biológicos e biológicos.

**Posologia e Forma de Administração:** A dose recomendada é 4mg de baricitinibe uma vez ao dia, por via oral. Recomenda-se redução de dose para 2mg por dia para pacientes com idade acima de 75 anos, com insuficiência renal (taxa de filtração glomerular (TFG) estimada entre 30 e 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou em pacientes com controle prolongado da atividade da doença e elegíveis para redução de dose.

**Patente:** Patente concedida em 22/10/2019, com vigência até 22/10/2029, sob o número PI 0909040-1.

**Contraindicações:** Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou a qualquer um de seus componentes da fórmula e em mulheres grávidas.

**Advertências e Precauções:** Baricitinibe deve ser usado com cautela em pacientes com infecção ativa, recorrente ou crônica clinicamente importante. Os pacientes devem ser examinados para detectar tuberculose (TB) antes de iniciar o tratamento. Pacientes com TB ativa não devem receber baricitinibe e pacientes com TB latente não tratada anteriormente devem receber terapia anti-TB antes do início do tratamento com baricitinibe.

**Eventos adversos:** reações muito comuns (>1/10) são infecções do trato respiratório superior e aumento do LDL colesterol acima de 130mg/dL.



### 5.3 Preço proposto para incorporação

O demandante propõe o preço de R\$ 1.020,07 para a apresentação de 2mg ou 4mg de baricitinibe (30 comprimidos), considerando desoneração de PIS/COFINS e isenção de ICMS<sup>i</sup>. Baricitinibe ainda não consta no rol de medicamentos com aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP). Dessa forma, a compra administrativa do baricitinibe consideraria o Preço Fábrica (PF). Um comparativo entre o preço proposto e o Preço Fábrica do baricitinibe está apresentado no Quadro 2. Não foram localizadas compras públicas do baricitinibe até fevereiro de 2020.

**QUADRO 2. COMPARATIVO ENTRE O PREÇO PROPOSTO PELA ELI LILLY PARA INCORPORAÇÃO DO BARICITINIBE AO PCDT DA ARTRITE REUMATOIDE NO SUS E O PREÇO FÁBRICA DISPONIBILIZADO PELA CÂMERA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED) (OUTUBRO DE 2019).**

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Fábrica sem impostos**
30 comprimidos, de 2mg ou 4mg de baricitinibe	R\$ 1.020,07	R\$ 3.164,99

\*Preço apresentado pelo demandante (9).

\*\*LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, 02/09/2019.

---

<sup>i</sup> O demandante propôs novo preço durante a consulta pública.



## 6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

**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?*”

**TABELA 1. Pergunta estruturada (PICO) elaborada pelo demandante para busca e seleção de evidências. Reproduzido a partir de Eli Lilly do Brasil (2019) (9).**

<b>População</b>	Pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Baricitinibe, em monoterapia ou em associação a MTX.
<b>Comparação</b>	MMCDs biológicos (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe, abatacepte, rituximabe e tocilizumabe); Tofacitinibe.
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	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.
<b>Tipo de estudo</b>	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas.

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante conduziu revisão de literatura até fevereiro de 2019 nas bases *The Cochrane Library*, *MEDLINE* via *Pubmed*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*. Descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados na construção de estratégias de buscas para cada base de dados especificamente e estão reproduzidas no Anexo I.

Buscas complementares foram conduzidas pelo demandante em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) 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. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As buscas identificaram 60 referências, das quais 15 foram selecionadas para leitura na íntegra por dois revisores. Ao final, o demandante incluiu três estudos: Taylor et al. (2017) (10),



Keystone et al. (2017) (11) e Bae et al. (2018) (12). O fluxograma de seleção dos estudos, conduzido pelo demandante, está reproduzido na Figura 2. A avaliação crítica dos estudos incluídos foi conduzida pelo demandante por meio dos formulários disponíveis na Diretriz Metodológica de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, específicos por desenho de estudo e apresentados nos anexos do dossiê.

Apesar de não incluídos ao final da seleção dos estudos, o demandante apresentou os resultados de outras publicações, que não contemplaram os critérios de elegibilidade, como evidência adicional.

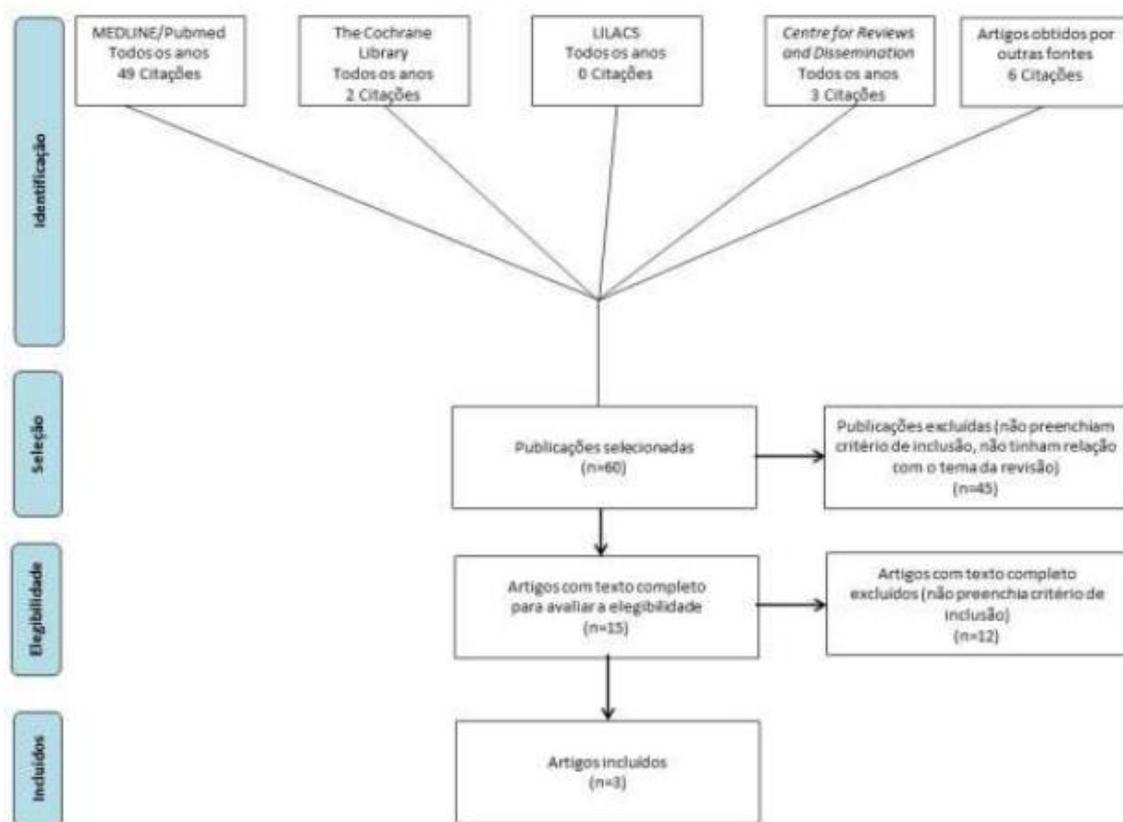


FIGURA 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido de Eli Lilly do Brasil (9).

## 6.2 Avaliação crítica da demanda

Para a avaliação crítica da demanda, a Secretaria-Executiva da CONITEC julgou necessário selecionar os desfechos considerados críticos e importantes para os pacientes, prescritores e sistema de saúde. Em relação à eficácia, o desfecho ACR tem sido extensamente utilizado para a avaliação do desempenho dos medicamentos utilizados em AR, especialmente



no âmbito dos ensaios clínicos. Trata-se de um desfecho composto, que inclui o julgamento do paciente, do médico e de exames laboratoriais, e que permite a comparabilidade entre diferentes tratamentos.

Para que seja considerado um benefício clínico significativo, adotou-se o limiar de ACR 50 como desfecho crítico<sup>ii</sup>. ACR 50 representa uma melhora em 50% na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas, e de 50% em pelo menos 3 dos seguintes parâmetros: 1) avaliação global da doença pelo paciente; 2) avaliação global da doença pelo médico; 3) avaliação da dor por meio de escala; 4) avaliação física por meio de questionário sobre incapacidade funcional; e 5) melhora em 1 das 2 provas inflamatórias de fase aguda (velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa).

Além da medida composta do ACR 50, os desfechos relatados pelos pacientes foram incluídos como desfechos importantes e apresentados de forma específica. São eles: avaliação global pelo paciente, dor e fadiga.

Para os desfechos de segurança, óbito foi considerado desfecho crítico. Eventos adversos graves e infecções graves foram incluídos como desfechos importantes. Uma vez que a mortalidade por doenças cardiovasculares representa grande impacto para pacientes com AR, o desfecho de óbito por doença cardiovascular foi incluído como desfecho importante.

As estratégias de busca elaboradas pelo demandante e as bases de dados selecionadas foram consideradas adequadas. A reprodução da busca foi conduzida em setembro de 2019 e não foram localizados ensaios clínicos, revisões sistemáticas ou estudos observacionais novos ou diferentes para inclusão. Logo, com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

Os artigos incluídos apresentam os resultados do estudo RA-BEAM (10,11), um ensaio clínico randomizado de comparação direta entre baricitinibe e adalimumabe, e uma comparação indireta da eficácia e segurança entre baricitinibe e tofacitinibe (12). Não foram localizados estudos de comparação direta ou indireta entre baricitinibe e os demais medicamentos utilizados no SUS para AR nas mesmas etapas de tratamento. A evidência adicional apresentada pelo demandante, na forma de artigos que não atenderam aos critérios de elegibilidade, não será considerada nessa análise de evidência clínica.

---

<sup>ii</sup> Houve discussão sobre o desfecho selecionado durante a consulta pública.



### 6.3 Evidência Clínica

O estudo RA-BEAM é um ensaio clínico randomizado, paralelo, duplo cego, desenvolvido com o objetivo de provar superioridade do baricitinibe em relação ao placebo e não inferioridade em relação ao adalimumabe para a população de pacientes adultos com AR estabelecida, moderada a grave, com falha prévia a metotrexato e virgens de tratamento com MMCD biológicos, com base no desfecho ACR20. De acordo com o registro do ensaio clínico no Clinical Trials, foram considerados critérios de exclusão a identificação de tuberculose ativa ou latente<sup>iii</sup>, história de infecção pelo vírus de hepatite B, C e HIV, ou infecção grave recente.

Pacientes foram randomizados para receber baricitinibe 4mg, via oral, uma vez ao dia, ou adalimumabe 40mg, via subcutânea, a cada duas semanas, ou placebo (comprimido placebo oral + injeção subcutânea placebo), tendo sido acompanhados por até 52 semanas. A partir da semana 16, pacientes considerados não respondedores passaram a receber baricitinibe 4mg, via oral, uma vez ao dia. Foram considerados não respondedores os pacientes que não demonstraram melhora em pelo menos 20% na contagem de articulações dolorosas e inchadas.

Diante dessa possibilidade de alteração do tratamento e perda da randomização, serão considerados os resultados de eficácia obtidos até a semana 16 e os resultados de segurança até a semana 52<sup>iii</sup>. Serão apresentados apenas os resultados dos grupos que receberam baricitinibe e adalimumabe. O grupo de tratamento com baricitinibe foi composto por 487 participantes, e o grupo adalimumabe foi composto por 330 participantes. As características basais dos grupos foram semelhantes. O estudo incluiu 26 países (não foi incluído centro no Brasil).

A publicação de Taylor *et al.* (2017) (10), incluindo material suplementar, apresenta resultados de ACR e eventos adversos até 52 semanas de acompanhamento, enquanto os desfechos relatados pelos pacientes foram o foco da publicação de Keystone *et al.* (2017) (11).

O estudo de Bae & Lee (2018) (12) é uma revisão sistemática com meta-análise em rede que teve por objetivo comparar a eficácia e segurança entre baricitinibe e tofacitinibe em pacientes com AR estabelecida que apresentaram resposta insuficiente a metotrexato ou biológicos. Os autores conduziram buscas nas bases MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Controlled Trials Register*, e publicações nos congressos da *American College of Rheumatology (ACR)* e *European League against Rheumatism (EULAR)* até abril de 2018. Os autores incluíram ECR que avaliaram baricitinibe ou tofacitinibe e apresentaram resultados para ACR20 e eventos adversos

---

<sup>iii</sup> Item discutido na consulta pública.



graves, com desfechos mensurados em 3 ou 6 meses. As informações dos artigos incluídos foram extraídas por dois revisores e a qualidade metodológica foi avaliada por meio da escala Jaddad (pontuações variam de 0 a 5).

A meta-análise em rede foi conduzida a partir de modelo de efeitos aleatórios Bayesiano, utilizando NetMetaXL e WinBUGS. Cadeia de Markov de Monte Carlo foi utilizada para obter estimativas de efeitos combinados. Foram incluídos 12 ECR, que avaliaram 5.883 pacientes, 2.964 eventos de eficácia e 206 eventos de segurança. Serão apresentados os resultados obtidos para a comparação entre tofacitinibe 5mg e baricitinibe 4mg.

Os resultados serão apresentados por desfechos. As medidas sumárias foram extraídas dos estudos originais ou calculadas a partir das informações fornecidas nas publicações e material suplementar. Os perfis de evidências das comparações entre baricitinibe 4mg e adalimumabe 40mg, e baricitinibe 4mg e tofacitinibe 5mg, elaborados a partir da metodologia GRADE, estão apresentados nas Tabelas 2 e 3.

#### **ACR 50**

A melhora em 50% nos pacientes com AR foi considerada como desfecho crítico e avaliada no estudo RA-BEAM, de comparação entre baricitinibe e adalimumabe. Com 16 semanas de acompanhamento, em média mais pacientes que receberam baricitinibe 4mg atingiram esse desfecho, quando comparado a adalimumabe 40mg, embora com intervalo de confiança que admite superioridade limítrofe do adalimumabe (**RR 1,16, IC 95% 0,99 a 1,35**) (10). A cada 1000 pacientes, baricitinibe proporcionou melhora em 50% (ACR50) em 67 mais pessoas que o adalimumabe, podendo variar entre 4 pessoas a menos e 147 pessoas a mais. A evidência para esse desfecho foi considerada alta.

#### **Avaliação global pelo paciente**

A avaliação global pelo paciente é mensurada a partir de escala visual analógica que varia entre 0 e 100, em que valores maiores representam piora da doença. É um dos componentes avaliados na medida ACR. Ao apresentá-la de forma isolada, privilegia-se a perspectiva do próprio paciente sobre o efeito do tratamento recebido. Dessa forma, foi considerado como desfecho importante.



Os resultados do estudo RA-BEAM indicaram que após 12 semanas de tratamento os pacientes que receberam baricitinibe 4mg apresentaram em média uma avaliação global estatisticamente menor, indicando melhor estado geral, quando comparado ao adalimumabe 40mg, com **diferença entre médias de -4,6 pontos e IC 95% de -1,09 a -8,11, p=0,01**. A qualidade da evidência foi considerada alta.

### **Dor**

A avaliação da dor pelo paciente também está incluída na medida ACR e é mensurada por meio de escala visual analógica que varia entre 0 e 100, em que valores maiores representam mais dor. Nesse caso também buscou-se apresentá-la para valorizar desfechos importantes para os pacientes. Após 12 semanas de acompanhamento, o grupo que recebeu baricitinibe 4mg no estudo RA-BEAM apresentou menores pontuações para dor, quando comparado ao grupo que recebeu adalimumabe 40mg, com **diferença entre médias de -5,1 pontos e IC 95% de -1,33 a -8,87, p=0,0081**. De acordo com Wolfe e Michaud (2007)(13), uma diminuição da dor de pelo menos 5 pontos, em uma escala de 100, é considerada o menor valor clinicamente relevante para pacientes com artrite reumatoide<sup>iv</sup>. A qualidade da evidência foi considerada alta.

### **Fadiga**

A escala de fadiga *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue* (FACIT-F) é uma medida que varia de 0 a 52 pontos, com valores maiores indicando menor fadiga. Para a mensuração dos resultados, considerou-se o valor de 40 pontos como o limiar normativo populacional. Assim, identificou-se o número de pacientes em cada braço que atingiram esse limiar. Com 12 semanas de acompanhamento, um número estatisticamente equivalente de pacientes que receberam baricitinibe 4mg ou adalimumabe 40mg atingiram o limiar de 40 pontos, considerado como o nível de fadiga esperado para a população geral (**RR 1,00, IC 95% 0,85 a 1,19**). A evidência foi considerada alta para este desfecho.

---

<sup>iv</sup> Informação incluída a partir das evidências adicionais apresentadas durante a consulta pública.



## ACR 20

A medida ACR 20 indica benefício limitado proporcionado pelos tratamentos, mas tem a vantagem de permitir a comparabilidade e, em especial, a estimativa de medidas sumárias de forma indireta entre medicamentos que não dispõem de estudos *head-to-head*. Assim, incluiu-se o desfecho ACR 20 como desfecho importante, de forma a permitir a inclusão de resultados comparativos indiretos entre baricitinibe e tofacitinibe. Foram combinados resultados obtidos em ECR com acompanhamento de 3 ou 6 meses. Baricitinibe 4mg demonstrou superioridade média em relação ao tofacitinibe 5mg, mas com intervalo de credibilidade que admite ausência de diferença entre os tratamentos (**OR 1,21, ICred 95% 0,75 a 2,02**). A evidência foi considerada moderada, com qualidade rebaixada em função da evidência indireta.

## Óbito

O desfecho de óbito foi incluído como desfecho crítico. O estudo RA-BEAM registrou a ocorrência de 4 óbitos durante o período de acompanhamento de 52 semanas: 3 no grupo que recebeu baricitinibe 4mg (desde o início do estudo ou após resgate) e 1 no grupo adalimumabe 40mg (**RR 2,03, IC 95% 0,21 a 19,45**). Estatisticamente esses valores não são considerados significativos. A qualidade da evidência foi considerada baixa, com penalização devido ao risco de viés, uma vez que incluiu pacientes que receberam placebo, e imprecisão, já que o intervalo de confiança do efeito relativo e absoluto inclui tanto proteção quanto risco muito aumentado.

O acompanhamento de 3.492 pacientes que receberam pelo menos uma dose de baricitinibe ao longo de nove estudos clínicos (6.636 pacientes-ano) identificou a ocorrência de 22 óbitos, com razão de incidência de 0,33 por 100 pacientes-ano (14)<sup>v</sup>.

## Eventos adversos graves

Eventos adversos são qualquer ocorrência médica desfavorável em um participante durante o tratamento, que pode ou não ter sido causados pela intervenção em análise. São considerados graves quando resultam em óbito, ameaça à vida, internação hospitalar ou incapacidade. Na comparação direta entre baricitinibe 4mg e adalimumabe 40mg, identificou-se maior frequência de eventos adversos graves no grupo que recebeu baricitinibe 4mg ao longo de 52 semanas de acompanhamento (**RR 2,49, IC 95% 1,35 a 4,49**), incluindo alterações

---

<sup>v</sup> Parágrafo incluído a partir de contribuições da consulta pública.



sanguíneas e no sistema linfático (anemia, linfocitose e neutropenia), cardíacas (infarto do miocárdio e bradicardia), gastrointestinais (diarreia, úlcera duodenal hemorrágica, úlcera gástrica, úlcera jejunal), hepatobiliares (dano hepático induzido pelo medicamento), infecções (celulite, herpes zoster, infecção do trato urinário, pneumonia, bacteremia, epiglote, fascíte necrosante), laboratoriais (aumento de ALT e AST), osteoporose, artrite reumatoide, neoplasias e distúrbio de ansiedade generalizada. A evidência foi considerada moderada, com penalização pela inclusão de pacientes que receberam placebo e foram resgatados com baricitinibe ou passaram para o grupo de tratamento após 24 semanas (risco de viés grave pela perda de randomização)<sup>vi</sup>.

Na comparação indireta com tofacitinibe 5mg, em até 6 meses de acompanhamento, não foram identificadas diferenças entre os grupos (**OR 0,71, ICred 95% 0,30 a 1,84**). A evidência foi considerada moderada, com penalização devido a evidência indireta.

### **Infecções graves**

Infecções graves são eventos adversos graves provocados por infecção. Não foram identificadas diferenças significativas na incidência de infecções graves na comparação entre baricitinibe 4mg e adalimumabe 40mg com até 52 semanas de acompanhamento (**RR 1,35 IC 95% 0,46 a 3,92**). A qualidade da evidência foi considerada baixa, uma vez que no acompanhamento de 52 semanas foram incluídos pacientes que receberam inicialmente placebo e foram resgatados com baricitinibe 4mg ou passaram para o grupo de tratamento após 24 semanas (risco de viés grave pela perda de randomização)<sup>vi</sup>, e apresenta grande amplitude do intervalo de confiança, assumindo tanto proteção quanto aumento do risco de infecções graves.

### **Óbito por evento cardiovascular**

Diante do risco basal aumentado para doenças cardiovasculares em pacientes com artrite reumatoide, buscaram-se estudos que tivessem avaliado o efeito do baricitinibe na frequência de óbitos por doenças cardiovasculares. Entretanto, não foram localizados estudos que tivessem avaliado esse desfecho comparando baricitinibe a outro tratamento ativo ou placebo. A partir de dados em nível de paciente de nove ensaios clínicos com baricitinibe, com

---

<sup>vi</sup> A avaliação da qualidade da evidência foi discutida na consulta pública.



acompanhamento de 3.942 pacientes por até 6,5 anos (7.860 pacientes-ano), identificaram-se 11 óbitos por doença cardiovascular, apresentando razão de incidência de 0,2 por 100 pacientes-ano<sup>vii</sup>.

---

<sup>vii</sup> Informações incluídas a partir de contribuições da consulta pública.



TABELA 2. PERFIL DE EVIDÊNCIAS PELO SISTEMA GRADE PARA A COMPARAÇÃO ENTRE BARICITINIBE 4MG E ADALIMUMABE 40MG. ELABORAÇÃO PRÓPRIA.

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Baricitinibe 4mg	Adalimumabe 40mg	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>ACR 50 (seguimento: 16 semanas)</b>												
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	238/487 (48,9%)	139/330 (42,1%)	<b>RR 1,16</b> (0,99 a 1,35)	<b>67 a mais por 1.000</b> (de 4 a menos a 147 a mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	<b>CRÍTICO</b>
<b>Avaliação global pelo paciente (seguimento: 12 semanas; avaliado com: Escala Visual Analógica, 0 a 100)</b>												
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Diferença entre médias: -4,6; IC 95% -1,09 a -8,11, p=0,01.			⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE	
<b>Dor (seguimento: 12 semanas; avaliado com: Escala Visual Analógica, 0 a 100)</b>												
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Diferença entre médias: -5,1; IC 95% -1,33 a -8,87, p=0,0081.			⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE	
<b>Fadiga (seguimento: 12 semanas; avaliado com: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F)</i>, maior ou igual a 40,1)</b>												
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	201/487 (41,3%)	135/330 (40,9%)	<b>RR 1,00</b> (0,85 a 1,19)	<b>0 a menos por 1.000</b> (de 61 a menos a 78 a mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
<b>Óbito (seguimento: 52 semanas)</b>												
1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	3/487 (0,6%)	1/330 (0,3%)	<b>RR 2,03</b> (0,21 a 19,45)	<b>3 a mais por 1.000</b> (de 2 a menos a 56 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	<b>CRÍTICO</b>
<b>Eventos adversos graves (seguimento: 52 semanas)</b>												
1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	38/487 (7,8%)	13/330 (3,9%)	<b>RR 2,49</b> (1,35 a 4,59)	<b>59 a mais por 1.000</b> (de 14 a mais a 141 a mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE



Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Baricitinibe 4mg	Adalimumabe 40mg	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		

**Infecções graves (seguimento: 52 semanas)**

1	ECR	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	10/487 (2,1%)	5/330 (1,5%)	<b>RR 1,35</b> (0,46 a 3,92)	<b>5 a mais por 1.000</b> (de 8 a menos a 44 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
---	-----	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	--------------	---------------------------------	---	---------------	------------

**Óbito por evento cardiovascular - não mensurados**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

a. Os desfechos de segurança foram medidos inclusive após necessidade de "resgate", quando todos os pacientes considerados não respondedores passaram a receber baricitinibe.

b. Intervalo de confiança extenso, incluindo tanto aumento quanto diminuição do risco.



**TABELA 3. PERFIL DE EVIDÊNCIAS PELO SISTEMA GRADE PARA A COMPARAÇÃO ENTRE BARICITINIBE 4MG E TOFACITINIBE 5MG. ELABORAÇÃO PRÓPRIA.**

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Baricitinibe 4mg	Tofacitinibe 5mg	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
<b>ACR20 (seguimento: 3 ou 6 meses)</b>												
12	ECR	não grave <sup>a</sup>	não grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	OR 1,21; Intervalo de Credibilidade 95% 0,75 - 2,02.		⊕⊕⊕○ MODERADA		IMPORTANTE	
<b>Eventos adversos graves (seguimento: 3 ou 6 meses)</b>												
12	ECR	não grave <sup>a</sup>	não grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	OR 0,71; Intervalo de Credibilidade 95% 0,30 - 1,84.		⊕⊕⊕○ MODERADA		IMPORTANTE	

- a. Os autores da revisão sistemática relataram que os estudos incluídos apresentaram pontuação Jadad maior ou igual a 3.
- b. Avaliação da inconsistência da meta-análise em rede conduzida pelos autores indicou baixa possibilidade de inconsistência.
- c. Ausência de estudos de comparação direta entre as intervenções. Resultados obtidos a partir de estimativas de comparação indireta.



## 6.4 Avaliação Econômica

O demandante apresentou dois tipos de análise econômica: 1) custo por respondedor, comparando baricitinibe e adalimumabe; e 2) custo-minimização, comparando baricitinibe aos demais medicamentos biológicos e tofacitinibe, incluídos no PCDT da AR (5). Ambas consideraram a população de pacientes com AR moderada a grave, com resposta insuficiente aos MMCD não biológicos e biológicos, sob a perspectiva do SUS. O horizonte temporal foi de 2 anos, considerando o período de indução do primeiro ano e o período de manutenção do ano seguinte. Os custos incluídos no cenário base foram apenas o da aquisição dos medicamentos. As características dos estudos estão apresentadas nos Quadros 3 e 4.

**QUADRO 3. CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE CUSTO POR RESPONDEDOR ELABORADO PELO DEMANDANTE PARA A COMPARAÇÃO ENTRE BARICITINIBE E ADALIMUMABE.**

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
<b>Tipo de estudo</b>	Custo por respondedor	Não há prerrogativa na literatura da área para considerar essa modalidade como uma avaliação econômica completa.
<b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	Baricitinibe x Adalimumabe	Escolha adequada considerando a literatura disponível.
<b>População em estudo e subgrupos</b>	Pacientes com AR moderada a grave, com resposta insuficiente aos MMCD não biológicos e biológicos	Adequado à proposta de incorporação.
<b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	ACR50	Adequado. A análise da evidência clínica considerou o desfecho ACR50 como crítico para a tomada de decisão.
<b>Horizonte temporal</b>	2 anos	Por se tratar de uma doença crônica, um horizonte <i>lifetime</i> numa análise econômica completa seria desejável.
<b>Taxa de desconto</b>	Não foi aplicada taxa de desconto	Taxa conforme horizonte temporal.
<b>Perspectiva da análise</b>	SUS	Adequado à proposta de incorporação.
<b>Medidas da efetividade</b>	Resposta clínica, mensurada como a taxa de pacientes que alcançam resposta ACR50 em 52 semanas.	Adequado.
<b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	Não utilizado.	Desejável no âmbito de avaliações econômicas completas.
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Custo anual de aquisição dos medicamentos.	Desejável mensuração de todos os custos médicos diretos incorridos com o tratamento, no âmbito de uma avaliação econômica completa.
<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da</b>	Reais brasileiros, sem ajuste ou conversão cambial.	Adequado.



<b>conversão cambial (se aplicável)</b>		
<b>Método de modelagem</b>	Não utilizada.	Desejável no âmbito de avaliações econômicas completas não aninhadas a estudos primários.
<b>Pressupostos do modelo</b>	Não utilizado.	Idem.
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Análise de cenário considerando custos de cadeia fria e desperdícios com medicamentos biológicos.	Desejável análise de incertezas mais robusta, no âmbito de avaliações econômicas completas.

O demandante apresenta a proposta de análise de custo por respondedor. Nesse tipo de análise, é feita uma razão do custo do tratamento por seu desempenho em obter determinada resposta, no caso a proporção de pacientes que atingiram o desfecho ACR50. Com isso, comparou-se o tratamento com baricitinibe versus adalimumabe de acordo com o custo por resposta de ambos. Por essa análise, o tratamento mais eficiente seria aquele que apresentasse menor custo por resposta.

Entretanto, a análise de custo por respondedor carece do rigor metodológico necessário das avaliações econômicas completas e seus resultados, sobretudo devido à ausência de análises incrementais, acarretando sérias limitações de interpretação. O objetivo da análise de custo-efetividade, orientada pelos fundamentos teóricos do custo de oportunidade da economia da saúde, é avaliar objetivamente o valor de novas tecnologias em saúde a partir do exame simultâneo dos benefícios adicionais relevantes em saúde em relação aos seus custos monetários incrementais (15–17).

Assim, diante das limitações metodológicas de análises de custo por resposta, da ausência de respaldo na literatura científica para ser considerada uma avaliação econômica completa, e da ausência de previsão na legislação brasileira que permita sua utilização para subsidiar a incorporação de tecnologias no SUS, a análise de custo por respondedor não será considerada nesta solicitação de incorporação<sup>viii</sup>, sendo avaliada somente a avaliação de custo-minimização, também apresentada pelo demandante.

**QUADRO 4. CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE CUSTO MINIMIZAÇÃO ELABORADO PELO DEMANDANTE PARA A COMPARAÇÃO ENTRE BARICITINIBE E OS MMCD BIOLÓGICOS E TOFACITINIBE, PREVISTOS NO PCDT DA AR (2019).**

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
<b>Tipo de estudo</b>	Custo minimização	Adequado, de acordo com informações apresentadas no PCDT.

<sup>viii</sup> Item discutido na consulta pública.



<b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	Baricitinibe x MMCD biológicos e tofacitinibe	Escolha adequada considerando a disponibilidade de medicamentos pelo SUS
<b>População em estudo e subgrupos</b>	Pacientes com AR moderada a grave, com resposta insuficiente aos MMCD não biológicos e biológicos	Adequado à proposta de incorporação.
<b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	Não utilizados.	Adequado ao desenho de estudo.
<b>Horizonte temporal</b>	2 anos	Por se tratar de uma doença crônica um horizonte <i>lifetime</i> seria desejável.
<b>Taxa de desconto</b>	Não foi aplicada taxa de desconto	Taxa conforme horizonte temporal.
<b>Perspectiva da análise</b>	SUS	Adequado à proposta de incorporação.
<b>Medidas da efetividade</b>	Assumiu-se efetividade equivalente entre as tecnologias avaliadas.	Adequado ao desenho de estudo.
<b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	Não utilizado.	Adequado ao desenho de estudo.
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Custo anual de aquisição dos medicamentos.	Desejável mensuração de todos os custos médicos diretos incorridos com o tratamento.
<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Reais brasileiros, sem ajuste ou conversão cambial.	Adequado.
<b>Método de modelagem</b>	Não utilizada.	Adequado ao desenho de estudo.
<b>Pressupostos do modelo</b>	Não utilizado.	Idem.
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Análise de cenário considerando custos de cadeia fria e desperdícios com medicamentos biológicos.	Desejável análises de incertezas mais robustas, no âmbito de avaliações econômicas completas

A análise de custo-minimização proposta para a comparação entre baricitinibe e os MMCD biológicos e tofacitinibe, disponíveis no SUS, pressupõe a equivalência em todos os desfechos clínicos entre as intervenções analisadas. Reproduz-se na Tabela 4 os dados apresentados pelo demandante para a comparação de custos de aquisição dos medicamentos. A Secretaria-Executiva da CONITEC refez os cálculos do número de doses, considerando a posologia indicada em bula e no PCDT, e atualizou as informações de compras mais recentes realizadas pelo Ministério da Saúde. Os resultados estão apresentados na Tabela 5.

Observa-se divergências nos custos de aquisição dos medicamentos abatacepte 250mg IV, abatacepte 125mg SC (não incluído na análise do demandante), adalimumabe 40mg (inclusão de uma dose na semana 0), certolizumabe pegol 200mg (número de doses), etanercepte 50mg (apresentação e preço unitário), infliximabe 100mg (número de doses e preço unitário),



rituximabe 500mg (número de doses e preço unitário) e tocilizumabe 80mg (número de doses e preço unitário).

A partir dos valores atualizados, verifica-se que o menor custo atualmente é do tofacitinibe 5mg (R\$ 22.143,33) e o maior é o do infliximabe (R\$ 36.583,65). Com o preço proposto pelo demandante, o custo de aquisição do baricitinibe nos dois primeiros anos de tratamento seria de R\$ 24.821,70. O custo anual de tratamento do baricitinibe é de R\$12.410,84 e do tofacitinibe é de R\$11.071,67. Uma diferença de R\$ 1.337,47 entre os dois medicamentos. Para que o baricitinibe apresente vantagem nesta análise de custo-minimização, seu custo unitário desonerado deveria ser inferior a R\$ 30,33, ou R\$ 910,00 por 30 comprimidos. Dessa forma, seu custo anual de tratamento seria comparável ao custo do tofacitinibe.



**TABELA 4. CÁLCULO DO NÚMERO DE DOSES, CUSTO ANUAL E CUSTO NOS DOIS PRIMEIROS ANOS DE TRATAMENTO COM A AQUISIÇÃO DOS MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO SUS PARA ARTRITE REUMATOIDE MODERADA A GRAVE E BARICITINIBE APRESENTADOS PELO DEMANDANTE. REPRODUZIDO A PARTIR DE ELI LILLY DO BRASIL (2019) (9).**

Princípio ativo	Unidade	Posologia	Nº de doses no 1º ano	Custo unitário	Custo 52 semanas (1º ano)	Nº de doses anos subsequentes	Custo 52 semanas (anos subsequentes)	CUSTO ANO 1 + ANO 2	Compra	UASG
Abatacepte	250 mg	750 mg na semana 0, 2 e 4; 750 mg a cada 4 semanas	14	R\$1.144,00	R\$48.048,00	13	R\$44.616,00	<b>R\$92.664,00</b>	26/02/2019	CENTRO DE AQUISIÇÕES ESPECIFICAS
Adalimumabe	40 mg	40 mg a cada 2 semanas	26	R\$477,34	R\$12.410,84	26	R\$12.410,84	<b>R\$24.821,68</b>	19/12/2018	DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE
Baricitinibe	4 mg	4 mg por dia	365	R\$34,00	R\$12.410,84	365	R\$12.410,84	<b>R\$24.821,68</b>		
Certolizumabe	200 mg	400 mg na semana 0, 2 e 4; 400 mg a cada 4 semanas.	14	R\$453,00	R\$12.684,00	13	R\$11.778,00	<b>R\$24.462,00</b>	12/12/2018	DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE
Etanercepte	25 mg	50 mg a cada semana	52	R\$139,41	R\$14.498,64	52	R\$14.498,64	<b>R\$28.997,28</b>	28/11/2018	DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE
Golimumabe	50 mg	50mg por mês	12	R\$1.166,03	R\$13.992,36	12	R\$13.992,36	<b>R\$27.984,72</b>	10/12/2018	DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE
Infliximabe	100 mg	3 mg/kg semana 0, 2 e 6; 3 mg/kg a cada 8 semanas.	8	R\$882,13	R\$21.171,12	7	R\$18.524,73	<b>R\$39.695,85</b>	PDP	PDP
Rituximabe	500 mg	1.000 mg nos dias 0 e 14, a cada 6 meses	4	R\$1.717,23	R\$13.737,84	4	R\$13.737,84	<b>R\$27.475,68</b>	10/04/2018	DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE



Tocilizumabe	80 mg	8 mg/kg a cada 4 semanas	13	R\$175,40	R\$15.961,40	13	R\$15.961,40	<b>R\$31.922,80</b>	22/10/2018	DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE
Tofacitinibe	5 mg	5 mg duas vezes ao dia	365	R\$15,17	R\$11.071,67	365	R\$11.071,67	<b>R\$22.143,33</b>	12/11/2018	DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE

**TABELA 5. CÁLCULO DO NÚMERO DE DOSES, CUSTO ANUAL E CUSTO NOS DOIS PRIMEIROS ANOS DE TRATAMENTO COM A AQUISIÇÃO DOS MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO SUS PARA ARTRITE REUMATOIDE MODERADA A GRAVE E BARICITINIBE. ELABORAÇÃO PRÓPRIA.**

Princípio ativo	Unidade	Posologia	Nº de doses no 1º ano	Custo unitário	Custo 52 semanas (1º ano)	Nº de doses anos subsequentes	Custo 52 semanas (anos subsequentes)	CUSTO ANO 1 + ANO 2	Compra	UASG
Abatacepte	250 mg IV	750 mg na semana 0, 2 e 4; 750 mg a cada 4 semanas	42	R\$ 351,27	R\$14.753,34	39	R\$13.699,53	<b>R\$28.452,87</b>	02/05/2019	DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE
Abatacepte	125mg SC	125mg a cada semana	53	R\$261,30	R\$13.848,90	52	R\$13.587,60	<b>R\$27.436,50</b>	02/05/2019	DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE
Adalimumabe	40 mg	40 mg a cada 2 semanas	27	R\$477,34	R\$12.888,18	26	R\$12.410,84	<b>R\$25.299,02</b>	19/12/2018	DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE
Baricitinibe	4 mg	4 mg por dia	365	R\$34,00	R\$12.410,84	365	R\$12.410,84	<b>R\$24.821,68</b>		
Certolizumabe	200 mg	400 mg na semana 0, 2 e 4; 400 mg a cada 4 semanas.	30	R\$453,00	R\$13.590,00	26	R\$11.778,00	<b>R\$25.368,00</b>	07/08/2019	DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE



Etanercepte	50 mg	50 mg a cada semana	53	R\$268,00	R\$14.204,00	52	R\$13.936,00	<b>R\$28.140,00</b>	09/09/2019	DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE
Golimumabe	50 mg	50mg por mês	12	R\$1.166,03	R\$13.992,36	12	R\$13.992,36	<b>R\$27.984,72</b>	10/12/2018	DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE
Infliximabe	100 mg	3 mg/kg semana 0, 2 e 6; 3 mg/kg a cada 8 semanas.	24	R\$812,97	R\$19.511,28	21	R\$17.072,37	<b>R\$36.583,65</b>	PDP	PDP
Rituximabe	500 mg	1.000 mg nos dias 0 e 14, a cada 6 meses	8	R\$1.676,02	R\$13.408,16	8	R\$13.408,16	<b>R\$26.816,32</b>	13/03/2019	DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE
Tocilizumabe	80 mg	8 mg/kg a cada 4 semanas	98	R\$171,54	R\$16.810,92	91	R\$15.610,14	<b>R\$32.421,06</b>	22/10/2018	DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE
Tofacitinibe	5 mg	5 mg duas vezes ao dia	730	R\$15,17	R\$11.071,67	730	R\$11.071,67	<b>R\$22.143,33</b>	12/11/2018	DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE



## 6.5 Análise de Impacto Orçamentário

O demandante apresentou análise de impacto orçamentário para a incorporação do baricitinibe ao protocolo de tratamento de pacientes adultos com AR moderada a grave, após utilização de MMCD biológicos e não biológicos, comparado ao cenário atual. A perspectiva adotada foi a do SUS, restrita aos custos de aquisição dos medicamentos. O horizonte temporal adotado foi de 5 anos, entre 2020 e 2024.

Para a estimativa da população elegível, o demandante identificou o número de pacientes cadastrados no sistema de informação do DATASUS em utilização de APAC de medicamentos em março de 2019 com os CIDs: 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. O demandante estimou um crescimento linear no número de pacientes elegíveis com base na comparação entre o número de pacientes identificados em dezembro de 2017, dezembro de 2018 e março de 2019. O número de pacientes estimado para os anos 2020 a 2024 está reproduzido na Tabela 6.

**TABELA 6. PROJEÇÃO DA POPULAÇÃO DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ATENDIDA PELO SUS. REPRODUZIDO A PARTIR DE ELI LILLY DO BRASIL (2019) (9).**

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% <sup>v</sup>
Dez/2020	Projeção	73.250	8% <sup>v</sup>
Dez/2021	Projeção	78.447	7% <sup>v</sup>
Dez/2022	Projeção	83.644	7% <sup>v</sup>
Dez/2023	Projeção	88.840	6% <sup>v</sup>
Dez/2024	Projeção	94.037	6% <sup>v</sup>

O demandante apresentou a distribuição atual dos pacientes entre as tecnologias disponíveis no SUS em março de 2019, com base nos dados da base do DATASUS. A distribuição está reproduzida na Tabela 7. Para os cenários futuros, o demandante incluiu a participação do tofacitinibe como sendo 2%, 6%, 8%, 10% e 12%, uma vez que na data de obtenção dos dados o medicamento já havia sido incorporado mas ainda não estava disponibilizado. O demandante alega que os valores foram extraídos da proposta apresentada pela empresa produtora do tofacitinibe no dossiê de incorporação do medicamento. Em consulta ao Relatório de



Recomendação CONITEC nº 241, entretanto, identificou-se que o *Market share* proposto pela empresa foi de 2%, 6%, 10%, 14% e 16% (18).

**TABELA 7. DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE PACIENTES COM AR ATENDIDOS PELO SUS DE ACORDO COM OS MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS EM MARÇO DE 2019. REPRODUZIDO A PARTIR DE ELI LILLY DO BRASIL (2019) (9).**

<b>Tratamento</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>Market-share</b>
Adalimumabe	20.342	32,14%
Baricitinibe	0	0,00%
Etanercepte	14.744	23,29%
Golimumabe	6.540	10,33%
Tofacitinibe	0	0,00%
Infliximabe	3.641	5,75%
Abatacepte	5.165	8,16%
Tocilizumabe	5.133	8,11%
Certolizumabe	5.081	8,03%
Rituximabe	2.652	4,19%
<b>Total</b>	<b>63.298</b>	<b>100,00%</b>

A participação de mercado de cada medicamento para o período entre 2020 e 2024 proposto pelo demandante, no cenário sem a incorporação do baricitinibe, está apresentada na Tabela 8.

**TABELA 8. PROJEÇÃO DA PARTICIPAÇÃO DE MERCADO DE CADA MEDICAMENTO INCORPORADO PARA ARTRITE REUMATOIDE NO SUS NO CENÁRIO REFERÊNCIA (SEM A INCORPORAÇÃO DO BARICITINIBE) ENTRE 2020 E 2024. REPRODUZIDO A PARTIR DE ELI LILLY DO BRASIL (2019) (9).**

<b>Tratamento</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>
Adalimumabe	31,49%	30,21%	29,57%	28,92%	28,28%
Baricitinibe	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Etanercepte	22,83%	21,90%	21,43%	20,96%	20,50%
Golimumabe	10,13%	9,71%	9,51%	9,30%	9,09%
Tofacitinibe	2,00%	6,00%	8,00%	10,00%	12,00%
Infliximabe	5,64%	5,41%	5,29%	5,18%	5,06%
Abatacepte	8,00%	7,67%	7,51%	7,34%	7,18%
Tocilizumabe	7,95%	7,62%	7,46%	7,30%	7,14%
Certolizumabe	7,87%	7,55%	7,38%	7,22%	7,06%
Rituximabe	4,11%	3,94%	3,85%	3,77%	3,69%

O cenário projetado para a incorporação do baricitinibe está apresentado na Tabela 9. O demandante considerou que o crescimento da participação do baricitinibe, de 2%, 6%, 10%, 12% e 15%, representaria diminuição homogênea e proporcional da participação dos demais medicamentos, ao longo de todo o período analisado.



**TABELA 9. PROJEÇÃO DA PARTICIPAÇÃO DE MERCADO DE CADA MEDICAMENTO APÓS A INCORPORAÇÃO DO BARICITINIBE PARA ARTRITE REUMATOIDE NO SUS, PROPOSTO PELO DEMANDANTE, ENTRE 2020 E 2024. REPRODUZIDO A PARTIR DE ELI LILLY DO BRASIL (2019) (8).**

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

Considerando a participação de mercado apresentada e os custos de aquisição dos medicamentos a partir do segundo ano (fase de manutenção) (Tabela 4), o demandante estimou que o impacto orçamentário esperado para os anos 2020 a 2024 sem a incorporação do baricitinibe seria de R\$6.656.906.543. Com a incorporação do baricitinibe, o demandante projeta um impacto orçamentário de R\$6.522.436.495, representando uma economia acumulada de R\$134.470.048. As projeções de impacto orçamentário para o cenário de referência e de incorporação para cada ano estão apresentadas na Tabela 10.

**TABELA 10. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESTIMADO COM A AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA ARTRITE REUMATOIDE NOS CENÁRIOS REFERÊNCIA (SEM A INCORPORAÇÃO DO BARICITINIBE) E PROJETADO (COM A INCORPORAÇÃO DO BARICITINIBE), NO PERÍODO ENTRE 2020 E 2024, APRESENTADO PELO DEMANDANTE. REPRODUZIDO A PARTIR DE ELI LILLY DO BRASIL (2019) (8).**

Impacto	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Referência	R\$1.188.676.483	R\$1.256.497.944	R\$1.330.933.414	R\$1.404.275.250	R\$1.476.523.452	R\$6.656.906.543
Projetado	R\$1.183.084.888	R\$1.239.523.613	R\$1.301.648.881	R\$1.368.072.269	R\$1.430.106.845	R\$6.522.436.495
<b>Incremental</b>	<b>-R\$5.591.594</b>	<b>-R\$16.974.331</b>	<b>-R\$29.284.533</b>	<b>-R\$36.202.981</b>	<b>-R\$46.416.607</b>	<b>-R\$134.470.048</b>

O demandante apresentou ainda análises de cenário em que a participação do baricitinibe chegaria a 20% no quinto ano após a incorporação e com a inclusão de custos de cadeia fria e desperdício dos medicamentos biológicos. Todos os cenários favorecem a incorporação do baricitinibe, apresentando valores superiores para a potencial economia de recursos. Com o aumento da participação de mercado, a economia acumulada seria de R\$ 205.318.073. Acrescendo-se os custos adicionais, a economia acumulada chegaria a R\$244.813.098. Os valores para todos os cenários projetados estão apresentados na Tabela 11.



TABELA 11. RESULTADOS DAS ANÁLISES DE CENÁRIO PARA O IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DO BARICITINIBE AO SUS, ENTRE 2020 E 2024, PROPOSTOS PELO DEMANDANTE. REPRODUZIDO A PARTIR DE ELI LILLY DO BRASIL (2019) (8).

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

Com as estimativas atualizadas de custo de tratamento (Tabela 5), os cálculos para o impacto orçamentário também foram refeitos. Considerou-se a mesma distribuição de pacientes utilizada pelo demandante. As novas projeções de impacto orçamentário para cada ano estão apresentadas na Tabela 12. Entre os anos 2020 e 2024, o impacto orçamentário esperado seria de R\$ 5.582.771.991 e passaria a ser de R\$5.547.472.035 com a incorporação do baricitinibe. A economia de recursos acumulada no período seria de R\$35.299.956.

TABELA 12. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESTIMADO COM A AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA ARTRITE REUMATOIDE NOS CENÁRIOS REFERÊNCIA (SEM A INCORPORAÇÃO DO BARICITINIBE) E PROJETADO (COM A INCORPORAÇÃO DO BARICITINIBE), NO PERÍODO ENTRE 2020 E 2024, CONSIDERANDO OS VALORES DE CUSTOS ATUALIZADOS. ELABORAÇÃO PRÓPRIA.

Impacto	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Referência	R\$988.487.590	R\$1.050.862.814	R\$1.116.344.061	R\$1.181.311.724	R\$1.245.765.802	R\$5.582.771.991
Projetado	R\$986.899.774	R\$1.046.226.590	R\$1.108.518.463	R\$1.171.864.366	R\$1.233.962.842	R\$5.547.472.035
Incremental	-R\$1.587.817	-R\$4.636.224	-R\$7.825.598	-R\$9.447.358	-R\$11.802.960	-R\$35.299.956

A potencial economia de recursos deve ser considerada com cautela. Diante da similaridade entre baricitinibe e tofacitinibe em relação ao mecanismo de ação e forma de administração, é possível que o nicho que seria ocupado pelo tofacitinibe passaria a ser dividido com o baricitinibe. Ou seja, a migração de pacientes para o baricitinibe seria principalmente dos mesmos pacientes elegíveis para tofacitinibe (mais barato), e não de forma homogênea a partir de todos os medicamentos disponíveis (mais caros). Isso aliado à diminuição do *Market share* do tofacitinibe incluído na análise (comparado ao *Market share* proposto pelo demandante do tofacitinibe na oportunidade de sua incorporação), potencialmente superestima o benefício



econômico da incorporação do baricitinibe. Se considerarmos o *Market share* original do tofacitinibe e sua divisão com o baricitinibe, o impacto orçamentário seria maior (R\$ 1.337,47 por ano, por paciente que migrasse de tofacitinibe para baricitinibe) e não haveria economia de recursos.

### 6.6 Avaliação por outras agências de ATS

Avaliações conduzidas por agências de ATS da Inglaterra (NICE), Escócia (SMC), Canadá (CADTH) e Austrália (PBAC) concluíram pela recomendação favorável à inclusão de baricitinibe, em monoterapia ou em combinação com metotrexato, para pacientes com artrite reumatoide estabelecida, moderada a grave, com resposta insuficiente a MMCD sintéticos ou biológicos, desde que o custo do tratamento seja oferecido em valor igual ou inferior ao medicamento mais barato já incorporado para esta indicação (19–22).

Não foram identificadas avaliações de tecnologias conduzidas por países da Rede de Avaliação de Tecnologias em Saúde das Américas (RedETSA).

### 6.7 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta insuficiente ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos. Utilizou-se o termo “*Rheumatoid Arthritis*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os estudos de eficácia que testaram o medicamento que é objeto de análise desta demanda por incorporação: baricitinibe. Da mesma forma, não se consideraram os medicamentos já contemplados no PCDT da Artrite Reumatoide.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Diante ao exposto, no horizonte foram detectadas **cinco** tecnologias para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta insuficiente ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos (Quadro 5).



**QUADRO 5. MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA ARTRITE REUMATOIDE ATIVA MODERADA A GRAVE COM RESPOSTA INSUFICIENTE OU INTOLERÂNCIA A UM OU MAIS MMCDs NÃO BIOLÓGICOS E BIOLÓGICOS.**

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação regulatória com previsão em bula para a mesma indicação
Otilimabe	Modulador do receptor GM-CSF	Subcutânea Intravenosa	Fase 3 <sup>a</sup>	Sem registro
Upadacitinibe	Inibidor de JAK-1	Oral	Fase 3 <sup>b</sup>	FDA (2019)
Filgotinibe	Inibidor de JAK-1	Oral	Fase 3 <sup>b</sup>	Sem registro
Sarilumabe	Antagonista do receptor IL-6	Subcutânea	Fase 3 <sup>b</sup>	FDA e EMA (2017)
Oloquizumabe	Antagonista do receptor IL-6	Subcutânea Intravenosa	Fase 3 <sup>a</sup>	Sem registro

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). **Atualizado em: 1/11/2019.**

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; GM-CSF – Fator Estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos; JAK – Janus Kinase; IL – interleucina.

<sup>a</sup> Recrutando; <sup>b</sup> Concluído.

## 6.8 Considerações gerais

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança do baricitinibe (Olumiant®) para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide estabelecida, moderada a grave, que apresentaram resposta insuficiente ou intolerância a MMCD biológicos e não biológicos é baseada em um ensaio clínico randomizado de comparação direta com adalimumabe e uma meta-análise em rede de comparação com tofacitinibe. Não foram localizados estudos de comparação direta ou indireta, de intervenção ou observacionais, entre baricitinibe e os demais medicamentos utilizados no SUS para AR nas mesmas etapas de tratamento.

Em desfechos de eficácia (ACR50, avaliação global pelo paciente, dor, fadiga e ACR20), baricitinibe demonstrou superioridade ou similaridade com seus comparadores por até 6 meses de acompanhamento, com qualidade alta da evidência. Nos desfechos de segurança (óbito, eventos adversos graves e infecções graves), identificou-se maior frequência de eventos adversos graves em pacientes que receberam baricitinibe comparado a adalimumabe. Nos demais desfechos identificou-se similaridade entre os comparadores, com acompanhamento por até 52 semanas e qualidade baixa da evidência.



O demandante propõe o preço de R\$ 1.020,07 para a apresentação de 2mg ou 4mg de baricitinibe (30 comprimidos), considerando desoneração de PIS/COFINS e isenção de ICMS. Com esse valor, o custo anual de tratamento do baricitinibe seria superior ao do tofacitinibe (R\$11.071,67), que apresenta atualmente o menor custo entre as opções disponíveis. O demandante optou por conduzir avaliação econômica simplificada, baseada apenas na comparação entre os custos de aquisição dos medicamentos. Considerando a manutenção da proporção de pacientes distribuídos entre as terapias disponíveis, o demandante estima que a incorporação do baricitinibe poderia representar economia de recursos. Aponta-se superestimação dos benefícios econômicos apresentados.

## **7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

O Plenário da CONITEC considerou a atualização recente do PCDT para artrite reumatoide, que contém 9 medicamentos recomendados para o tratamento de pacientes com atividade da doença moderada ou grave. Os medicamentos disponíveis incluem 5 mecanismos de ação diferentes e podem ser utilizados em duas etapas de acordo com a resposta terapêutica obtida. Baricitinibe não demonstrou superioridade clínica ou econômica comparada aos medicamentos disponíveis que justifiquem sua incorporação no SUS.

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 83ª reunião ordinária, no dia 07 de novembro de 2019, recomendou a não incorporação no SUS do baricitinibe (Olumiant®) para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide estabelecida, moderada ou grave, com resposta insuficiente ou intolerância a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença não biológicos e biológicos.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

## **8. CONSULTA PÚBLICA**

A Consulta Pública nº 71/2019 foi realizada entre os dias 03/12/2019 e 23/12/2019. Foram recebidas 891 contribuições, sendo 143 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 748 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.



O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a recomendação preliminar e quatro blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, e (4) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda estruturada em três blocos com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC ([conitec.gov.br](http://conitec.gov.br)).

### 8.1 Contribuições técnico-científicas

Das 143 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 16 foram excluídas por se tratar de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

#### Perfil dos participantes

As contribuições técnico-científicas foram enviadas em sua maioria por profissionais de saúde, do sexo feminino, autodeclaradas brancas, entre 25 e 59 anos, e provenientes das regiões sul e sudeste do país. O perfil dos participantes por meio do formulário técnico-científico está detalhado na Tabela 13.

**TABELA 13. CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 71/2019 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.**

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
Pessoa física	123 (97%)
Pessoa jurídica	4 (3%)
Paciente	10 (8%)



---

Familiar, amigo ou cuidador de paciente	16 (12%)
Profissional de saúde	87 (68%)
Interessado no tema	10 (8%)
Sociedades médicas	2 (1%)
Instituições de saúde	1 (1%)
Empresa produtora da tecnologia	1 (1%)
Sexo	
<i>Feminino</i>	74 (60%)
<i>Masculino</i>	49 (40%)
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	0 (0%)
<i>Branco</i>	99 (80%)
<i>Indígena</i>	0 (0%)
<i>Pardo</i>	21 (17%)
<i>Preto</i>	3 (2%)
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	4 (3%)
<i>18 a 24 anos</i>	2 (2%)
<i>25 a 39 anos</i>	50 (39%)
<i>40 a 59 anos</i>	54 (43%)
<i>60 anos ou mais</i>	17 (13%)
Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	5 (4%)
<i>Nordeste</i>	8 (6%)
<i>Sul</i>	28 (22%)
<i>Sudeste</i>	72 (57%)
<i>Centro-oeste</i>	14 (11%)

---

A Sociedade Cearense de Reumatologia apresentou contribuição favorável à incorporação do medicamento indicando que apesar das opções disponíveis no SUS ainda há uma necessidade médica não atendida e que poderia ser suprida pelo baricitinibe.

“Embora já existam opções de tratamento para a artrite reumatoide, como os DMARDs convencionais e biológicos, pelo menos um terço dos pacientes ainda não alcançam os objetivos clínicos de remissão ou baixa atividade da doença, ainda sentindo níveis inaceitáveis de dor, fadiga e deterioração da função física.”



A Sociedade de Reumatologia de Brasília, de acordo com posicionamento da Sociedade Brasileira de Reumatologia<sup>ix</sup>, apresenta os seguintes argumentos a favor da incorporação do baricitinibe:

- A classe terapêutica iJAK demonstra perfil aceitável de eficácia e segurança no tratamento da artrite reumatoide;
- Vem ocorrendo aprovação progressiva de novos medicamentos iJAK no cenário mundial e esta classe terapêutica vem, paulatinamente, representando nova linha de tratamento da doença, em recomendações elaboradas por sociedades internacionais;
- As diferenças de farmacocinética e farmacodinâmica entre os medicamentos da classe podem ocasionar efeitos colaterais medicamento específicos e a opção de mais de um representante iJAK pode ser benéfica para diversos pacientes;
- A opção de novos medicamentos da classe pode favorecer uma maior concorrência entre os fabricantes com subseqüentes vantagens relacionadas à custo-minimização;

O Hospital Geral e Maternidade Tereza Ramos, instituição de saúde do estado de Santa Catarina, apresentou argumentação favorável à incorporação do baricitinibe, tendo anexado o estudo de Smolen e colaboradores (2018)(14), que apresenta os resultados de segurança com acompanhamento de até 5,5 anos e dados de 9 estudos.

A utilização atual de baricitinibe em pacientes com artrite reumatoide é baseada em evidências científicas que corroboram sua eficácia, com estudos clínicos bem desenhados. A publicação de Taylor et. al. em 2017, no New England Journal of Medicine, vai ao encontro desses dados visto que houve comparação com Anti-TNF (Adalimumab) e eficácia semelhante no tratamento de pacientes com artrite reumatoide moderada a grave. O perfil de segurança é adequado, com estudos mostrando seguimento de até 7 anos e boa tolerabilidade à medicação, sem eventos adversos impeditivos de seu uso.

O estudo de Smolen e colaboradores (2018)(14) apresenta resultados de 3.492 pacientes que receberam pelo menos uma dose de baricitinibe ao longo de nove estudos clínicos (6.636 pacientes-ano). Os resultados foram apresentados em comparação com placebo (até 24 semanas de acompanhamento), entre as doses de 2mg e 4mg de baricitinibe e de todos os pacientes que receberam pelos menos uma dose de baricitinibe. Nesta amostra, 78% dos pacientes foram acompanhados por pelo menos 1 ano e 53% por pelo menos 2 anos (14).

---

<sup>ix</sup> A Sociedade Brasileira de Reumatologia encaminhou contribuição por meio físico e não incluiu nos formulários de consulta pública. A contribuição da Sociedade de Reumatologia de Brasília reproduz o mesmo documento.



A razão de incidência de eventos adversos graves até 24 semanas de acompanhamento foi de 12,7 pacientes com evento por 100 pacientes-ano para o grupo placebo e 12,9 para o grupo baricitinibe. Para o grupo que recebeu pelo menos uma dose de baricitinibe, por até 5,5 anos, a razão de incidência de eventos adversos graves foi de 9 pacientes com evento por 100 pacientes-ano, tendo sido reportados 22 óbitos (14).

Para infecções graves, a razão de incidência até 24 semanas de acompanhamento foi de 4,2 pacientes com evento por 100 pacientes-ano para o grupo placebo e 3,8 para o grupo baricitinibe. Para o grupo que recebeu pelo menos uma dose de baricitinibe, por até 5,5 anos, a razão de incidência de infecções graves foi de 2,9 pacientes com evento por 100 pacientes-ano, tendo sido reportados 5 óbitos decorrentes de infecções (14).

Os resultados apresentados no estudo de Smolen e colaboradores (2018)(14) apontam uma possível manutenção do perfil de eventos adversos graves e infecções graves em pacientes em uso de baricitinibe em médio prazo. Esses resultados, entretanto, devem ser vistos com cautela devido à ausência de grupo controle no acompanhamento superior a 24 semanas.

A empresa produtora do medicamento e demandante pela incorporação, Eli Lilly, apresentou extenso documento consubstanciado sobre todos os pontos discutidos no relatório preliminar submetido à consulta pública. Os pontos e argumentações apresentadas serão detalhadas a seguir, acompanhados de considerações da Secretaria-Executiva da CONITEC, quando cabível.

- 1) Apesar de o objetivo inicial do estudo RA-BEAM ter sido de comprovar não inferioridade do baricitinibe comparado ao adalimumabe, foi possível atestar a superioridade do baricitinibe diante da magnitude do resultado do desfecho ACR20 em 12 semanas.
- 2) A empresa argumenta que “não há justificativa para a escolha da avaliação de superioridade de baricitinibe versus adalimumabe exclusivamente pelo ACR50 em análise específica na semana 16. Uma vez que os dados após a semana 16 são sólidos e não apresentaram vieses, espera-se que os benefícios significativos do baricitinibe em comparação ao adalimumabe, observados após esse período, sejam devidamente reconhecidos e considerados.”

A Secretaria-Executiva da CONITEC extraiu os dados de todos os pontos avaliados e para todos os desfechos de ACR apresentados no estudo RA-BEAM. Calculou-se, então, o risco relativo e o intervalo de confiança de todos os pontos. Os resultados estão apresentados na Tabela 14.



TABELA 14. COMPARAÇÃO ENTRE BARICITINIBE E ADALIMUMABE NO ESTUDO RA-BEAM PARA OS DESFECHOS ACR20, ACR50 E ACR70 ENTRE 8 E 52 SEMANAS DE ACOMPANHAMENTO. ELABORADO A PARTIR DE TAYLOR ET AL. (2017).

Sem	ACR20			ACR50			ACR70		
	Bari (n=487)	Ada (n=330)	RR (IC 95%)	Bari (n=487)	Ada (n=330)	RR (IC 95%)	Bari (n=487)	Ada (n=330)	RR (IC 95%)
8	320 (66%)	197 (60%)	1,1 (0,98 – 1,23)	184 (38%)	91 (28%)	1,37 (1,11 – 1,69)	80 (16%)	34 (10%)	1,59 (1,09 – 2,32)
12	339 (70%)	202 (61%)	1,14 (1,02 – 1,26)	219 (45%)	115 (35%)	1,29 (1,08 – 1,54)	92 (19%)	42 (13%)	1,48 (1,06 – 2,08)
16	355 (73%)	233 (71%)	1,03 (0,94 – 1,13)	238 (49%)	139 (42%)	1,16 (0,99 – 1,35)	121 (25%)	56 (17%)	1,46 (1,10 – 1,95)
20	369 (76%)	215 (65%)	1,16 (1,06 – 1,28)	257 (53%)	138 (42%)	1,26 (1,08 – 1,47)	145 (30%)	66 (20%)	1,49 (1,15 – 1,92)
24	360 (74%)	219 (66%)	1,11 (1,01 – 1,22)	246 (51%)	150 (45%)	1,11 (0,96 – 1,29)	145 (30%)	72 (22%)	1,36 (1,07 – 1,74)
28	357 (73%)	218 (66%)	1,11 (1,01 – 1,22)	270 (55%)	138 (42%)	1,32 (1,14 – 1,54)	163 (33%)	79 (24%)	1,40 (1,11 – 1,76)
32	352 (72%)	224 (68%)	1,06 (0,97 – 1,17)	263 (54%)	153 (46%)	1,16 (1,01 – 1,34)	173 (36%)	82 (25%)	1,43 (1,14 – 1,79)
40	343 (70%)	207 (63%)	1,12 (1,01 – 1,24)	280 (58%)	150 (45%)	1,26 (1,10 – 1,46)	171 (35%)	87 (26%)	1,33 (1,07 – 1,65)
52	347 (71%)	203 (62%)	1,16 (1,04 – 1,28)	272 (56%)	155 (47%)	1,19 (1,03 – 1,37)	181 (37%)	101 (31%)	1,21 (0,99 – 1,48)

Sem: semanas; Bari: baricitinibe; Ada: adalimumabe.

Identificou-se que o baricitinibe apresentou superioridade da medida sumária do risco relativo em todos os pontos avaliados e em todos os desfechos: ACR20, ACR50 e ACR70. Em 6, das 27 medidas avaliadas, o limite inferior do intervalo de confiança do risco relativo ultrapassou o valor de nulidade (1), admitindo superioridade limítrofe do adalimumabe. Para o desfecho ACR70, baricitinibe demonstrou-se superior ao adalimumabe ao longo de todo o período entre 8 e 40 semanas de acompanhamento. Ressalta-se que a qualidade da evidência não se mantém a mesma ao longo de todo o tempo de acompanhamento devido à inclusão de pacientes que receberam placebo ao grupo baricitinibe.

- 3) O estudo RA-BEAM incluiu em seu protocolo a previsão de resgate com baricitinibe dos pacientes não respondedores, de acordo com preceitos éticos de condução de ensaios clínicos, visando à minimização de danos aos sujeitos de pesquisa. Além disso, pacientes inicialmente randomizados para receberem placebo passaram a receber baricitinibe a partir da semana 24. A empresa argumenta que os dados de segurança foram analisados de acordo com o grupo inicialmente designado por randomização até o início da terapia de resgate ou troca (no caso do grupo placebo) ou a conclusão do período de tratamento e, dessa forma, não haveria perda de randomização. A empresa defende que “a qualidade da evidência acerca do perfil de segurança do baricitinibe permanece elevada (ensaio clínico randomizado)”.

A Secretaria-Executiva da CONITEC reconhece os preceitos da ética em pesquisa e a necessidade de minimizar os danos aos participantes. Entretanto, não há como escusar que tal



prática incorre em perda da randomização. Ao incluir todos os pacientes com necessidade de resgate, assim como todos os pacientes que receberam inicialmente placebo, para o grupo baricitinibe e nenhum para o grupo adalimumabe, incorre-se em possível desbalanço entre os grupos em comparação. Uma vez que o objetivo da randomização é assegurar maior equilíbrio dos fatores de confusão conhecidos e não conhecidos entre os grupos, tal prática quebra o preceito inicial da randomização. Em virtude das possíveis consequências da prática, a qualidade da evidência para os desfechos de segurança, medidos em 52 semanas, foi penalizada. O rebaixamento não se deve, portanto, por uma avaliação do mérito da prática conduzida pela empresa ou pelo protocolo do estudo.

- 4) A empresa afirma que houve exclusão de pacientes com tuberculose ativa no estudo RA-BEAM. Para os casos de tuberculose latente, no entanto, houve inclusão desde que tenham recebido quimioprofilaxia apropriada por pelo menos 4 semanas. Essa prática estaria de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e diretrizes do consenso brasileiro de artrite reumatoide.

A Secretaria-Executiva da CONITEC também identificou essa informação na publicação de Taylor e colaboradores (2017). Entretanto, a informação constante no registro do estudo no ClinicalTrials apresenta informação conflitante. De acordo com as informações da página do estudo no site, consta como critério de exclusão “*Have evidence of active or latent tuberculosis (TB)*”<sup>x</sup>.

- 5) “Na 12ª semana do estudo, a diminuição de dor medida pela Escala Visual Analógica foi de 31,5 pontos com baricitinibe e de 26,4 pontos com adalimumabe, apresentando, portanto, uma diferença de 5,1 pontos entre os tratamentos. Essa diferença entre os tratamentos atingiu 5,8 pontos na 52ª semana de tratamento. Segundo estudo de Wolfe e Michaud (2007), a alteração mínima clinicamente relevante no nível de dor em pacientes com artrite reumatoide pode variar de 5 a 11 pontos (mm). Portanto, pode-se afirmar que a diferença na diminuição de dor proporcionada por baricitinibe em relação ao adalimumabe é clinicamente relevante.”

A Secretaria-Executiva da CONITEC incluiu a referência de Wolfe e Michaud (2007)(13) e alterou o texto original, passando a considerar que a diminuição da dor proporcionada por baricitinibe foi estatisticamente e clinicamente significativa.

---

<sup>x</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01710358?term=baricitinib&draw=2> . Acesso em 05/01/2020.



- 6) Sobre a frequência de eventos adversos graves, a empresa sugere que “a menor frequência de eventos adversos versus placebo observadas para adalimumabe (2%) é inesperada e não condizente com os estudos anteriores e a evidência clínica disponível para este produto.” (...) “A frequência de eventos adversos sérios numericamente favorável para adalimumabe em relação ao placebo, observada no estudo RA-BEAM é, desta forma, não reprodutível, podendo ser atribuída ao acaso.”

A Secretaria-Executiva da CONITEC aponta que não se pode comparar os resultados entre diferentes estudos de maneira naive, ou seja, sem os métodos adequados próprios de comparações indiretas (frequentistas ou bayesianas). Ademais, os testes estatísticos aplicados têm como objetivo justamente descartar resultados ao acaso.

- 7) Sobre o risco cardiovascular, a empresa apresentou o estudo de Taylor e colaboradores (2019)(23) sobre a segurança cardiovascular durante o tratamento da artrite reumatoide com baricitinibe.

O estudo de Taylor e colaboradores (2019)(23) incluiu dados em nível de paciente (n=3.492) de nove estudos clínicos com baricitinibe. Os resultados foram apresentados em comparação com placebo (até 24 semanas de acompanhamento), entre as doses de 2mg e 4mg de baricitinibe e de todos os pacientes que receberam pelos menos uma dose de baricitinibe. Em relação a eventos cardiovasculares maiores (incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e óbito por doença cardiovascular), não foi encontrada diferença entre o grupo baricitinibe e placebo (até 24 semanas de acompanhamento) ou entre baricitinibe 2mg e 4mg. Foram identificados 11 óbitos por doença cardiovascular entre pacientes que receberam baricitinibe. A razão de incidência de eventos cardiovasculares maiores em todos os pacientes que receberam baricitinibe foi de 0,5 por 100 pacientes-ano, e manteve-se estável ao longo do período de acompanhamento, de até 6,5 anos (7.860 pacientes-ano).

Esses resultados não apontam risco cardiovascular superior de baricitinibe. Entretanto, é importante ressaltar que o período comparativo (24 semanas) é pequeno para observar efeitos cardiovasculares crônicos e que não há referencial de risco aceitável contra o qual poderíamos comparar o resultado obtido por baricitinibe no acompanhamento de 6,5 anos.

- 8) Evidências adicionais:

Smolen e colaboradores (2018)(24): A evidência de comparação indireta entre baricitinibe e os demais MMCD foi apresentada nesse trabalho, que se refere a um resumo de congresso com revisão sistemática e meta-análise em rede bayesiana. De acordo com as



informações fornecidas, baricitinibe seria mais efetivo que adalimumabe, abatacepte e infliximabe no desfecho ACR20 em 24 semanas ( $\pm$  4 semanas) de acompanhamento. No desfecho ACR50, não foi identificada diferença. Em relação ao desfecho ACR70, baricitinibe seria mais efetivo que adalimumabe, abatacepte e rituximabe. O estudo não pôde ser incorporado às evidências clínicas do relatório principal diante da limitação de informações disponíveis.

Guidelli e colaboradores (2019)(25): Resumo de congresso apresentando o resultado de coorte prospectiva de 150 pacientes que receberam baricitinibe. O estudo não foi incluído nas evidências clínicas devido à ausência de grupo controle e limitação de informações disponíveis.

Torikai e colaboradores (2019)(26): Resumo de congresso apresentando o resultado de coorte prospectiva de 32 pacientes que receberam baricitinibe. O estudo não foi incluído nas evidências clínicas devido à ausência de grupo controle e limitação de informações disponíveis.

Tan e colaboradores (2019)(27): Resumo de congresso apresentando o resultado de coorte retrospectiva de 29 pacientes que receberam baricitinibe. O estudo não foi incluído nas evidências clínicas devido à ausência de grupo controle e limitação de informações disponíveis.

9) Novo preço para incorporação: R\$30,33 para o preço unitário desonerado de baricitinibe.

Com o novo preço proposto, o custo anual do tratamento passa a ser de R\$ 11.071,67, equivalente ao custo anual do tratamento do tofacitinibe (menor custo anual dentre as terapias disponíveis).

10) Sobre a crítica da Secretaria-Executiva da CONITEC à análise de custo por respondedor apresentada no dossiê, a empresa defende que “A escolha por um modelo de custo por respondedor foi feita por esse ter sido o tipo de modelo utilizado e bem aceito pela CONITEC nas últimas análises realizadas para doenças reumatológicas. (...) análises deste tipo foram enviadas pelos demandantes e aceitas pela agência ou até mesmo utilizadas pela própria CONITEC em suas análises internas.”

A empresa apresentou uma tabela contendo cinco análises da CONITEC que consideraram o desfecho de custo por respondedor, realizadas entre 2015 e 2018.

A Secretaria-Executiva da CONITEC reconhece a necessidade de uniformidade das análises conduzidas pela instituição. Considerou-se, neste caso, que a análise de custo-minimização apresentada pela empresa se encontrava mais adequada e em cumprimento com a legislação.



11) Com a nova proposta de preço, a empresa apresentou uma análise de impacto orçamentário recalculada, a partir das mesmas premissas consideradas no dossiê inicial.

De acordo com os cálculos conduzidos pela empresa, entre os anos 2020 e 2024, a economia de recursos acumulada no período seria de 52 milhões a 108 milhões, de acordo com os diferentes cenários previstos.

Assim como na análise inicial, as premissas adotadas para o cálculo do impacto orçamentário apresentam muitas incertezas. Em especial, destaca-se a divisão do mercado entre as terapias disponíveis após uma possível incorporação do baricitinibe. Aponta-se que haveria uma possível economia de recursos com a migração de pacientes tanto para baricitinibe quanto para tofacitinibe, a partir dos medicamentos biológicos.

As contribuições técnico-científicas provenientes de pessoas físicas, em especial de profissionais de saúde, apresentaram as mesmas argumentações já apresentadas. Reproduz-se a seguir uma contribuição que sumariza os argumentos apresentados.

“1) apesar de existirem 9 medicamentos incorporados pela CONITEC, 1/3 dos pacientes permanecem sem reposta clínica e com necessidade de outros tratamentos.2) Baricitinibe é um marco na história do tratamento da artrite reumatoide, porque é o primeiro tratamento que conseguiu demonstrar SUPERIORIDADE versus o padrão atual de tratamento adalimumabe, nos desfechos pré especificados de ACR 20, ACR 50, DAS 28, <3,2 controle de dor, etc. No relatório de recomendação preliminar da CONITEC é falado que Baricitinibe mostrou apenas não inferioridade, o que não condiz com a evidência clínica disponível.3) Baricitinibe possui dados de segurança de longo prazo comparáveis com os medicamentos biológicos disponíveis atualmente. No relatório preliminar da CONITEC é ressaltado um aumento da incidência de eventos adversos graves Versus Adalimumabe, porém o relatório não cita que no mesmo estudo esta incidência de eventos adversos graves é exatamente igual à do grupo placebo, ressaltando o perfil de segurança favorável da medicação. Portanto, ao dizer que Baricitinibe leva a mais eventos adversos graves que Adalimumabe é um contrassenso, pois levaria à inferência semelhante de que placebo também leva a mais eventos adversos graves quando comparado à Adalimumabe.Em suma: estamos falando do único medicamento com superioridade Versus o padrão atual de tratamento em diversas medidas de avaliação, e com perfil de segurança comparável e gerenciável, para uma população de pacientes com claras necessidades não atendidas.4) Em relação à avaliação econômica, o relatório expressa uma preocupação de que baricitinibe poderia tirar share apenas de tofacitinibe. Isso também não é verdade, visto que ambas são moléculas diferentes, e com perfil de eficácia também diferente: Tofacitinibe não demonstra superioridade Versus adalimumabe, apenas não inferioridade. Já Baricitinibe possui clara e inequívoca demonstração de superioridade, e



portanto é esperado uma maior prescrição, tirando share dos diversos tratamentos utilizados, gerando grande economia para o sistema de saúde.”

Um profissional de saúde, discordando da adequação da análise de custo-minimização como adequada para embasar a incorporação do baricitinibe, enviou planilha contendo proposta de análise de custo-efetividade. Para tanto, conduziu análise comparativa entre baricitinibe, adalimumabe e tofacitinibe, considerando o preço fábrica dos medicamentos e os resultados de efetividade do estudo de Taylor e colaboradores (2017). A proposta não pôde ser considerada diante da inadequação dos parâmetros incluídos na análise.

As demais contribuições de pessoas físicas (pacientes, familiares e interessados) versaram sobre os seguintes itens:

1) percentual importante de pacientes permanece com elevada atividade da doença mesmo com todos os medicamentos já disponíveis no PCDT;

2) baricitinibe foi o único medicamento a demonstrar superioridade em relação a outro tratamento ativo;

3) perfil de segurança aceitável e comparável ao dos demais medicamentos para artrite reumatoide;

4) posologia cômoda;

5) dispensação de cadeia fria.

Foram enviadas apenas 5 (4%) contribuições técnico-científicas concordando com a recomendação preliminar de não incorporação do baricitinibe. As argumentações foram:

“Custo muito elevado.” (Profissional de saúde)

“O medicamento não tem evidências confiáveis, embora tenha um estudo cabeça- cabeça, de ser realmente melhor que os medicamentos atualmente disponíveis no PCDT atual da artrite reumatóide. Além disso, existem poucos estudos desse medicamento quanto a segurança, principalmente a longo prazo.” (Profissional de saúde)



## 8.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 748 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação, 96 foram excluídas por se tratar de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

### Perfil dos participantes

As contribuições de experiência ou opinião foram enviadas em sua maioria por pacientes, do sexo feminino, autodeclaradas brancas, entre 25 e 59 anos, e provenientes das regiões sul e sudeste do país. O perfil dos participantes por meio do formulário de experiência ou opinião está detalhado na Tabela 15.

**TABELA 15. CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 71/2019 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.**

<b>Característica</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
Pessoa física	649 (99,5%)
Pessoa jurídica	3 (0,5%)
Paciente	536 (82%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	49 (7,5%)
Profissional de saúde	25 (4%)
Interessado no tema	39 (6%)
Associação de pacientes	1 (<1%)
Instituições de ensino	1 (<1%)
Empresa	1 (<1%)
Sexo	
<i>Feminino</i>	574 (88%)
<i>Masculino</i>	75 (12%)
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	17 (3%)
<i>Branco</i>	364 (56%)
<i>Indígena</i>	3 (<1%)
<i>Pardo</i>	229 (35%)
<i>Preto</i>	36 (6%)
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	4 (1%)
<i>18 a 24 anos</i>	16 (2%)
<i>25 a 39 anos</i>	198 (30%)
<i>40 a 59 anos</i>	349 (54%)
<i>60 anos ou mais</i>	85 (13%)



---

Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	36 (6%)
<i>Nordeste</i>	95 (15%)
<i>Sul</i>	120 (18%)
<i>Sudeste</i>	357 (55%)
<i>Centro-oeste</i>	44 (7%)

---

Dentre as contribuições válidas, 111 (17%) concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC, 363 (56%) discordaram, e 178 (27%) apontaram não concordar nem discordar da recomendação preliminar.

A associação de pacientes com artrite reumatoide Grupar/EncontrAR apresentou contribuição favorável à incorporação do baricitinibe, reproduzida a seguir com grifos nossos.

“A artrite reumatoide é uma doença crônica, incurável e de difícil controle, muitos pacientes em tratamento com os medicamentos biológicos não tiveram boa resposta terapêutica, somando ao longo dos anos uma jornada repleta de tentativas frustradas. Dessa forma, os pacientes com artrite reumatoide precisam ter acesso a tecnologias novas, que atuam diretamente no alvo da inflamação, como é o caso do medicamento Baricitinibe que cumpre seu papel de inibidor de janus quinase, agindo diretamente no alvo inflamatório. Um dos grandes benefícios do baricitinibe é a oportunidade de adesão, pois sabemos que na artrite reumatoide a adesão é um grande comprometedor da qualidade de vida e da ampliação dos custos de tratamento da doença. Por ser um medicamento oral, de uso único diário, baricitinibe amplia a possibilidade de adesão e confira ainda uma oportunidade de ser usado em monoterapia, sem precisar de cadeia fria ou centro de infusão, baricitinibe diminui o custo de tratamento da doença. Os medicamentos orais fazem parte do presente e do futuro no tratamento da artrite reumatoide, nós do Grupar/EncontrAR segundo a ótica do paciente e com base em dados de vida real, defendemos que considerar os novos medicamentos orais para o tratamento da artrite reumatoide, deve ser uma prioridade nas diretrizes de tratamento, pois a Conitec precisa considerar os custos de implementação de uma tecnologia com base nas oportunidades de diminuir outros custos que nem sempre estão diretamente ligada a fonte pagadora do PCDT de AR. Baricitinibe é medicamento oral indicado em monoterapia (usado sozinho) ou em combinação com metotrexato (MTX) para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs não biológicos e biológicos). A indicação de baricitinibe deve ser uma decisão compartilhada entre médicos e pacientes e não baseada em fatores econômicos que não olham integralmente a jornada do paciente. Os medicamentos orais são importantes, por considerar a ampliação do acesso com equidade diante das diferenças socioeconômicas e clínicas.”



A Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) apresentou contribuição favorável ao baricitinibe e alinhada às argumentações técnico-científicas apontadas no item anterior. Como experiência com a tecnologia, a instituição apontou que baricitinibe apresentou “*Rápida resposta com melhor controle da dor*”, sem efeitos negativos observados. Em relação aos medicamentos imunobiológicos (infliximabe, adalimumabe, etanercepte, golimumabe, certolizumabe, abatacepte, tocilizumabe, rituximabe), a Unifesp declarou que são “*úteis para manejo da AR após falha ao MMCD sintético convencional*”, mas que “*Infecções diversas, falhas no acesso tornam a adesão ao tratamento um desafio*”.

As demais contribuições de experiência ou opinião favoráveis à incorporação do baricitinibe apresentaram argumentos sobre os seguintes temas:

1) Melhor adesão:

“Dados da OMS mostram que garantir a melhor satisfação do tratamento para o paciente aumentam as chances de melhor adesão. Entende-se assim que, a posologia mais cômoda do Baricitinibe como tomada única diária pode aumentar as chances de melhor adesão ao tratamento, consequentemente aumentando a efetividade do tratamento e em última análise, diminuindo desperdícios, evitando gastos com reativação das doenças.” (Profissional de saúde)

“Os remédios injetáveis são mais difíceis. Nem sempre tem alguém disponível para fazer a aplicação. Transportar também é mais difícil.” (Paciente)

“Uso oral não precisando de injeções semanais, quinzenais ou mensais. Nem mesmo ter que ir a clínicas fazer infusão sempre correndo risco de ter algum efeito adverso e precisar de intercorrências. Não precisar de refrigeração, levar isopor para transportar e muitas vezes pelo tempo de deslocamento não ficar a temperatura obrigatória.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

2) Melhor qualidade de vida:

“Artrite reumatóide é uma doença grave e debilitante e o tratamento com baricitinibe pode fazer a diferença na vida da pessoa com AR, proporcionando qualidade de vida e menos custos para o SUS com outros tratamentos, intercorrências, complicações, etc.” (Profissional de saúde)

“Acho que tudo que venha agregar qualidade de vida é válido.” (Paciente)

“Tenho familiares que tem a muitos anos o problema, já tentaram vários tratamentos e Olumiant tem sido a melhor opção, melhorou a qualidade de vida do meu avô.” (Familiar)



### 3) Auxílio financeiro para medicamentos de alto custo:

“O número de pessoas com artrite reumatoide é muito grande, sendo estes com baixo rendimento financeiro, necessitando ter na remane.” (Profissional de saúde)

“Os medicamentos são de alto custo é difícil para as pessoas portadoras dessa doença fazer o tratamento adequado por falta de recurso financeiro. Entendo que toda pessoa tem direito a se tratar, pagamos muitos impostos, então seria direito de receber os medicamentos necessários para tratar artrite, artrose e outra relacionada às articulações.” (Paciente)

“Preciso do remédio para artrite reumatoide porque não tenho condições financeiras para comprar pois são muito caros este tipo de medicamento.” (Paciente)

### 4) Aumentar o número de opções terapêuticas:

“Em torno de 30% dos pacientes com artrite reumatoide não respondem a cada alternativa terapêutica. Temos pacientes que já utilizaram todos os medicamentos biológicos disponíveis e estão usando tofacitinibe. Se esses pacientes porventura vierem a deixar de responder ao tofacitinibe, ficarão sem alternativas terapêuticas no âmbito do SUS, o que gerará processos judiciais.” (Profissional de saúde)

“É preciso disponibilizar mais opções de medicação para os pacientes. Pois cada paciente reage de uma forma diferente e algumas medicações não são toleradas.” (Paciente)

“Porque acho que todos os remédios são essenciais para o doente, o paciente passa por muita medicação até encontrar um que de certo, então quanto mais opções melhor.” (Paciente)

“Quanto mais opções de tratamento melhor.” (Paciente)

### 6) Medicamento como símbolo de esperança:

“É muito triste perceber a incapacitação de afazeres simples do cotidiano. Ex.: Vestir uma calcinha. A dor é insuportável. E o remédio é uma esperança de viver e conviver com a doença com um pouco de qualidade e dignidade. É só mais uma luz no final do túnel.” (Paciente)

“Porque sofremos tanto com essas dores, que nos incapacita para o trabalho, para uma atividade, são dores que não passa com nada e cada dia que passa, vamos ficando cada vez mais debilitados e cansados de tanto tomar remédios e não ver nenhum resultado. Acredito na importância da incorporação de outros medicamentos, para que possamos ter uma esperança mesmo que pequena de levar uma vida com qualidade.” (Paciente)



7) Direito à saúde:

“A constituição federal defende o direito fundamental a saúde , seria inconstitucional permitir que uma parte da população não seja beneficiada desse privilégio.” (Interessada no tema)

“É dever do Estado proporcionar saúde aos cidadãos e direito dos mesmos.” (Paciente)

“Sou assistente social e trabalho na área da saúde, como atuo na garantia de direitos e tendo em minha família pessoas que fazer uso de vários medicamentos, já passei por experiências diversas de ver certos medicamentos que foram bom para uma pessoa e para outra pessoa com a mesma doença houve efeitos adversos e não se tinha pelo SUS outro medicamento para essa mesma doença. Sendo assim , acredito que apesar de comprovarem que esse medicamento não seja melhor do que os que já tem na rede, ele possa ser bom para pessoas que não deram certo com outros. Se hoje há essa consulta pública é porque existe alguma demanda que deve ser suprida. O SUS é para todos.” (Interessada no tema)

As contribuições que concordaram com a recomendação preliminar da Conitec de não incorporação do baricitinibe reiteraram os argumentos apresentados no relatório inicial, em especial às ressalvas quanto à ausência de superioridade em eficácia, maior frequência de eventos adversos graves e limitação dos estudos comparativos em relação ao número de participantes incluídos. Trechos significativos estão reproduzidos a seguir.

“Como esse medicamento não apresenta benefícios em relação aos outros medicamentos já utilizados não é necessário a incorporação do medicamento baricitinibe.” (Paciente)

“E preciso fazer um exame mais detalhado.” (Paciente)

“Devem fazer vários testes com muitas pessoas que tem a doença para poderem tomar uma decisão.” (Paciente)

“Se é um medicamento que vai causar mais efeitos colaterais que os já disponíveis e com nenhuma melhora significativa, concordo de não incorporar, quem saber desenvolver, testar outros medicamentos sem tantos efeitos colaterais, onde a melhora de qualidade de vida é bem inferior aos já encontrados no mercado.” (Paciente)

Parte importante dos participantes consideraram não ser possível concordar ou discordar da recomendação preliminar, em especial por desconhecerem o medicamento.

“Faço uso do Humira pelo SUS, sou a favor de qualquer outro medicamento que ajude no combate a AR, mas tenho receio pois não conheço, até então o



Humira esta funcionando para mim, gostaria muito de experimentar este novo medicamento mas sem perder o Humira.” (Paciente)

“Não conheço este tratamento.” (Paciente)

“ainda não tive acesso a maiores esclarecimentos sobre o remédio, por este motivo fico na dúvida.” (Paciente)

“Nunca ouvi falar desse remédio.” (Paciente)

“Esse tratamento é totalmente confiável?” (Paciente)

Os relatos de experiência com o baricitinibe foram pouco frequentes. Em conteúdo, indicaram menor frequência de eventos adversos, diminuição da dor com melhora rápida dos sintomas, comodidade posológica e melhor qualidade de vida. Reproduz-se abaixo trechos significativos.

“Não tem efeitos colaterais” (Interessado no tema)

“Já vi pacientes melhorarem muito rápido dos sintomas com o uso de baricitinibe.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

“Melhorou a dor do paciente e segundo relato médico, houve melhora nas articulações.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

“Comodidade na administração oral em única dose diária. Rapidez no alívio da dor articular e melhora na rigidez muscular. Possibilidade de uso associado ao MTX ou monoterapia.” (Profissional de saúde)

“Desde que comecei a usar nunca mais acordei com rigidez matinal, está me ajudando muito a acordar e ter uma noite mais tranquila, posso dizer que essa medicação está tornando meu dia a dia bem melhor. Ainda não senti pontos negativos.” (Paciente)

Os relatos de experiência dos pacientes com outros medicamentos biológicos ou tofacitinibe em geral apresentam melhora inicial dos sintomas, com perda de eficácia ao longo do tempo e maior frequência de infecções. Trechos significativos foram destacados sobre os medicamentos comentados.

1) Adalimumabe (efeitos positivos; efeitos negativos):

“Melhora nos movimentos articulares; Devido ser injetável” (Paciente)

“Melhoria sensível o quadro inflamatório e na mobilidade com consequente melhora na qualidade de vida; Ganho de peso (metabolismo) e suscetibilidade a problemas de pele” (Paciente)

“Somente com o Adalimumabe parei de sentir dor limitante.” (Paciente)



2) Etanercepte (efeitos positivos; efeitos negativos):

“Com o uso da medicação os efeitos da doença são anulados e posso levar uma vida sócio-profissional normal, livre das dores e das condições incapacitantes que a doença proporciona; Até esse momento ainda não sofri nenhum efeito colateral e que assim continue.” (Paciente)

3) Golimumabe (efeitos positivos; efeitos negativos):

“Não tive nem efeito colateral! Pelo contrário ele foi o único remédio que me tirou as dores” (Paciente)

“Melhora da qualidade de vida; Baixa resistência.” (Paciente)

4) Certolizumabe:

“Maior efeito positivo vi no certolizumabe/cimzia, melhor controle dos sintomas sem tantos efeitos colaterais imediatos.” (Paciente)

5) Infliximabe (efeitos positivos; efeitos negativos):

“Controle da inflamação e conseqüentemente da artrite, conseguindo assim mais qualidade de vida; Sonolência.” (Paciente)

6) Tofacitinibe:

“Não tive efeito positivo, tive q substituir.” (Paciente)

7) Medicamentos biológicos em conjunto (efeitos positivos; efeitos negativos):

“Passei uns 6 meses bem; Náuseas, cansaço físico, dor de cabeça, muita dor de estômago até diarreia.” (Paciente)

“Humira não fez nenhum efeito, foi trocado por Actemra, utilizei o mesmo por 2 anos, não tinha dores, mas com o tempo parou de fazer efeito, foi trocado por infliximabe, utilizei por 2 anos também, mas não estava mais tendo efeito. Há 11 meses estou utilizando Abatacepte, por enquanto está tudo bem.” (Paciente)

“Todos dão alívio por um tempo mas depois parece que perde o efeito o mas eficaz pra mim e o remicade atualmente” (Paciente)



### **8.3 Avaliação global das contribuições**

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, incluindo reconsideração das evidências clínicas e econômicas apresentadas, o Plenário da CONITEC apontou que para uso crônico, como no caso da AR, a disponibilização de medicamentos por via oral apresenta maior comodidade ao paciente e maior facilidade de distribuição e acesso, dispensando a necessidade de cadeia fria e centros de infusão. Apontou ainda que seria desejável oferecer mais uma opção com via de administração oral para os casos de falha ao tofacitinibe (medicamento via oral). O Plenário da CONITEC reconheceu, ainda, a vantagem econômica proporcionada pelos medicamentos orais, apontando para a necessidade de reavaliação do conjunto de medicamentos hoje disponíveis no PCDT da AR, em segunda e terceira etapas de tratamento, considerando melhor desempenho em análise de custo-efetividade.

Assim, o Plenário da CONITEC entendeu que houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

## **9. RECOMENDAÇÃO FINAL**

Os membros da CONITEC presentes na 85ª reunião ordinária, no dia 05 de fevereiro de 2020, deliberaram por recomendar a incorporação no SUS do baricitinibe (Olumiant®) para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide estabelecida, moderada ou grave, com resposta insuficiente ou intolerância a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença não biológicos e biológicos, condicionada a reavaliação do conjunto de medicamentos disponíveis nas mesmas etapas de tratamento com base em avaliação econômica.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 501/2020.



## 10. DECISÃO

### PORTARIA Nº 8, DE 10 DE MARÇO DE 2020

Torna pública a decisão de incorporar o baricitinibe para pacientes com artrite reumatoide ativa, moderada a grave, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar o baricitinibe para pacientes com artrite reumatoide ativa, moderada a grave, com resposta insuficiente ou intolerância a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença não biológicos e biológicos, condicionada a reavaliação do conjunto de medicamentos disponíveis nas mesmas etapas de tratamento com base em avaliação econômica, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

DENIZAR VIANNA ARAUJO



## 11. REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Artrite Reumatoide [Internet]. Doenças reumáticas. 2019 [cited 2019 Oct 3]. Available from: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/artrite-reumatoide/>
2. Torres P. Artrite Reumatoide: o que é? [Internet]. artritereumatoide.blog.br. 2019 [cited 2019 Oct 3]. Available from: <https://artritereumatoide.blog.br/artrite-reumatoide-o-que-e/>
3. Global RA Network. About Arthritis and RA [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 3]. Available from: <https://globalranetwork.org/project/disease-info/>
4. World Health Organization. Chronic rheumatic conditions [Internet]. Chronic diseases and health promotion. 2019 [cited 2019 Oct 3]. Available from: <https://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Diário Oficial da União, 08 nov 2019.; 2019.
6. Marques Neto JF, Gonçalves ET, Langen LF de OB, Cunha M de FL, Radominski S, Oliveira SM de;, et al. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev bras Reum.* 1993;33(5):169–73.
7. 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.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Diário Oficial da União, 04 jan 2018.; 2017.
9. Eli Lilly do Brasil. Parecer técnico-científico: OLUMIANT (baricitinibe) no tratamento de pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave. 2019. p. 156.
10. Taylor PC, Keystone EC, Van Der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Gonzaga JR, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(7):652–62.
11. 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.
12. 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 trialsVergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib und Baricitinib bei. *Z Rheumatol.* 2018;78(6):559–67.
13. Wolfe F, Michaud K. Assessment of Pain in Rheumatoid Arthritis: Minimal Clinically Significant Difference, Predictors, and the Effect of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *J ofRheumatology.* 2007;34(8):1674–83.
14. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, Hyslop DL, William L, Rooney T, et al. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time



- in Treatment. *J Rheumatol Saf*. 2018;45:1–12.
15. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford: Oxford University Press; 2011. 256 p.
  16. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015. 464 p.
  17. Rudmik L, Drummond M. Health economic evaluation: Important principles and methodology. *Laryngoscope*. 2013 Jun;123(6):1341–7.
  18. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório CONITEC nº 241: Tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença. 2017;
  19. National Institute for Health and Care Excellence N. Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis (TA466). 2017. p. 1–22.
  20. Scottish Medicines Consortium. Baricitinib 2mg and 4mg film-coated tablet (Olumiant) SMC No 1265/17. 2017;(1265):1–13.
  21. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Baricitinib (Olumiant). 2019;(May):1–11.
  22. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document - March 2018 PBAC Meeting. 2018. p. 1–9.
  23. Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, Rooney TP, Witt S, Walls CD, et al. Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(7):1042–55.
  24. Smolen JS, Emery PW, Dudler J, Zerbini C, Walid F, Nicolay C, et al. A network meta-analysis to evaluate the efficacy of baricitinib and other treatments of Rheumatoid Arthritis in patients who are inadequate responders to methotrexate. In: *Value in Health*. Elsevier Inc; 2018. p. S288.
  25. Guidelli GM, Generali E, Bazzani C, Gorla R. AB0446 Real-Life use of Baricitinib in Rheumatoid Arthritis: a Multicenter Observational Study of 150 Patients. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019. p. 27–8.
  26. Torikai E, Suzuki D. THU0196 Efficacy and Safety up to 24 Weeks of Baricitinib for Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis in Real World Multicenter Clinical Data. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019. p. 5–6.
  27. Tan J, Davies S, Linton S. E061 Retrospective cohort study of early real-life experience with baricitinib in rheumatoid arthritis. In: *Rheumatology*. 2019.



## **12. ANEXO: Estratégias de busca para cada base de dados utilizadas pelo demandante.**

### **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-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" 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 "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia 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**

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

Resultados: 3 títulos

#### **COCHRANE**

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

Resultados: 2 revisões completas