

Baricitinibe para pacientes com
Artrite Reumatoide ativa,
moderada a grave

Novembro/2019



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 para pacientes
com
Artrite Reumatoide ativa,
moderada a grave

2019 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



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.	29
Tabela 3. Perfil de evidências pelo sistema GRADE para a comparação entre baricitinibe 4mg e tofacitinibe 5mg. Elaboração própria.	31
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).	35
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.	36
Tabela 6. Projeção da população de Pacientes com artrite reumatoide atendida pelo SUS. Reproduzido a partir de Eli Lilly do Brasil (2019) (9).	38
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).	39
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).	39
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).	40
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).	40
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).	41
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.	41

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.	32
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)....	33
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.....	43



Sumário

LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	6
LISTA DE QUADROS.....	7
1. CONTEXTO	7
2. APRESENTAÇÃO.....	9
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. CONDIÇÃO CLÍNICA.....	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos	12
4.2 Tratamento recomendado	13
5. A TECNOLOGIA	18
5.1 Descrição	18
5.2 Ficha técnica.....	19
5.3 Preço proposto para incorporação	20
6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	21
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	21
6.2 Avaliação crítica da demanda	22
6.3 Evidência Clínica	24
6.4 Avaliação Econômica.....	32
6.5 Análise de Impacto Orçamentário	38
6.6 Avaliação por outras agências de ATS.....	42
6.7 Monitoramento do horizonte tecnológico.....	42
6.8 Considerações gerais.....	43
7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	44
8. REFERÊNCIAS.....	45
9. ANEXO: ESTRATÉGIAS DE BUSCA PARA CADA BASE DE DADOS UTILIZADAS PELO DEMANDANTE.....	47



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) ativa, 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 (diminuição em pelo menos 50% na atividade da doença - ACR 50), benefício relatado pelos pacientes (avaliação global, dor e fadiga),



e frequência de óbitos, eventos adversos graves, infecções graves e óbitos por doença cardiovascular 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 em todos os desfechos de eficácia, 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 (RR 2,49, IC95% 1,35 a 4,59). 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 estudos com o desfecho de óbito por eventos cardiovasculares. Não foram identificados ECR ou estudos observacionais que comparassem baricitinibe aos demais medicamentos oferecidos pelo SUS na mesma etapa de tratamento. Não há publicações que informem o desempenho comparativo de baricitinibe com utilização acima de 1 ano ou em contexto de vida real.

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 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.



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), imunossupressores (ciclosporina, ciclofosfamida e azatioprina), medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos (metotrexato, sulfassalazina, 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 (abatacepte, rituximabe e tocilizumabe).

A primeira etapa do tratamento deve ser iniciada preferencialmente com metotrexato (associado a ácido fólico). 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.

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).

Medicamento	Mecanismo de ação	Contraindicações	Esquema de administração	Monitorização
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 ³ . 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 ³ . 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.

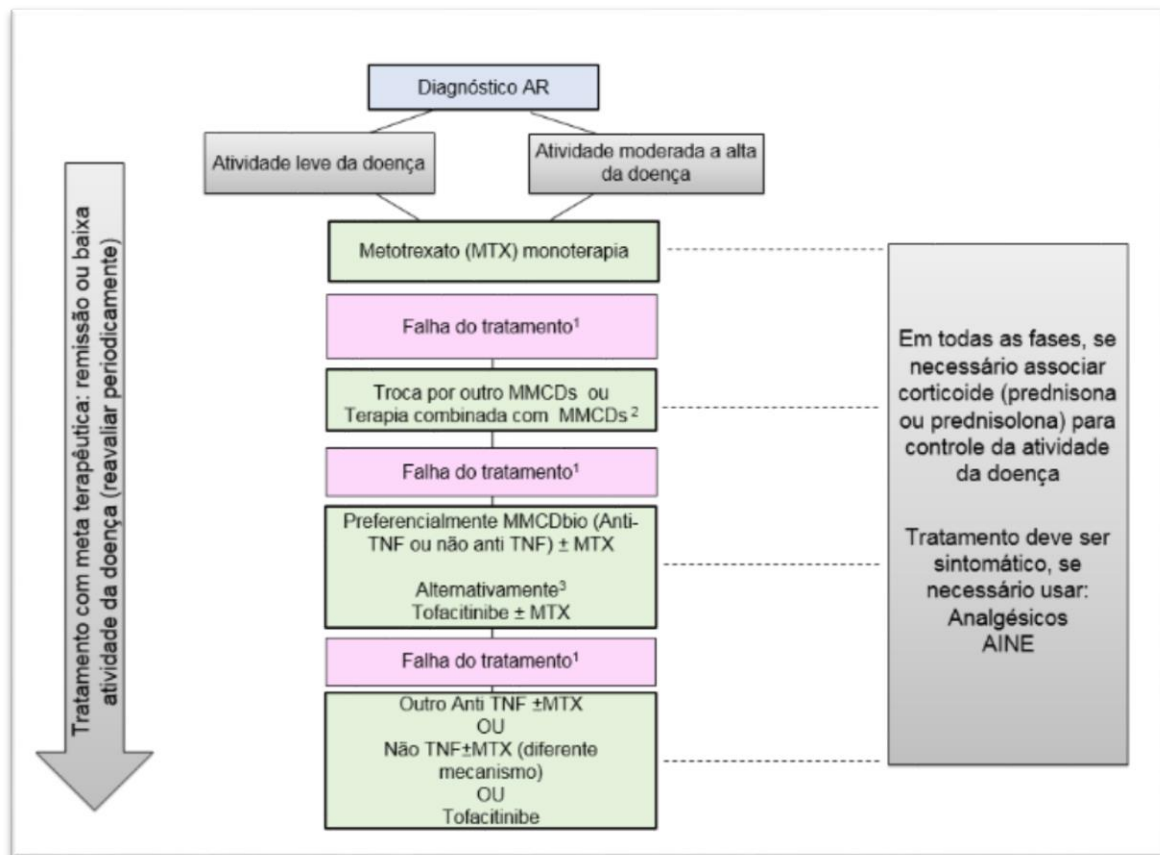


FIGURA 1. ALGORITMO DE DECISÃO TERAPÊUTICA DA ARTRITE REUMATOIDE, CONFORME PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PUBLICADO EM 2019 (5).

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 m²) 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. 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 outubro de 2019.

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.



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).

População	Pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos.
Intervenção (tecnologia)	Baricitinibe, em monoterapia ou em associação a MTX.
Comparação	MMCDs biológicos (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe, abatacepte, rituximabe e tocilizumabe); Tofacitinibe.
Desfechos (Outcomes)	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.
Tipo de estudo	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.

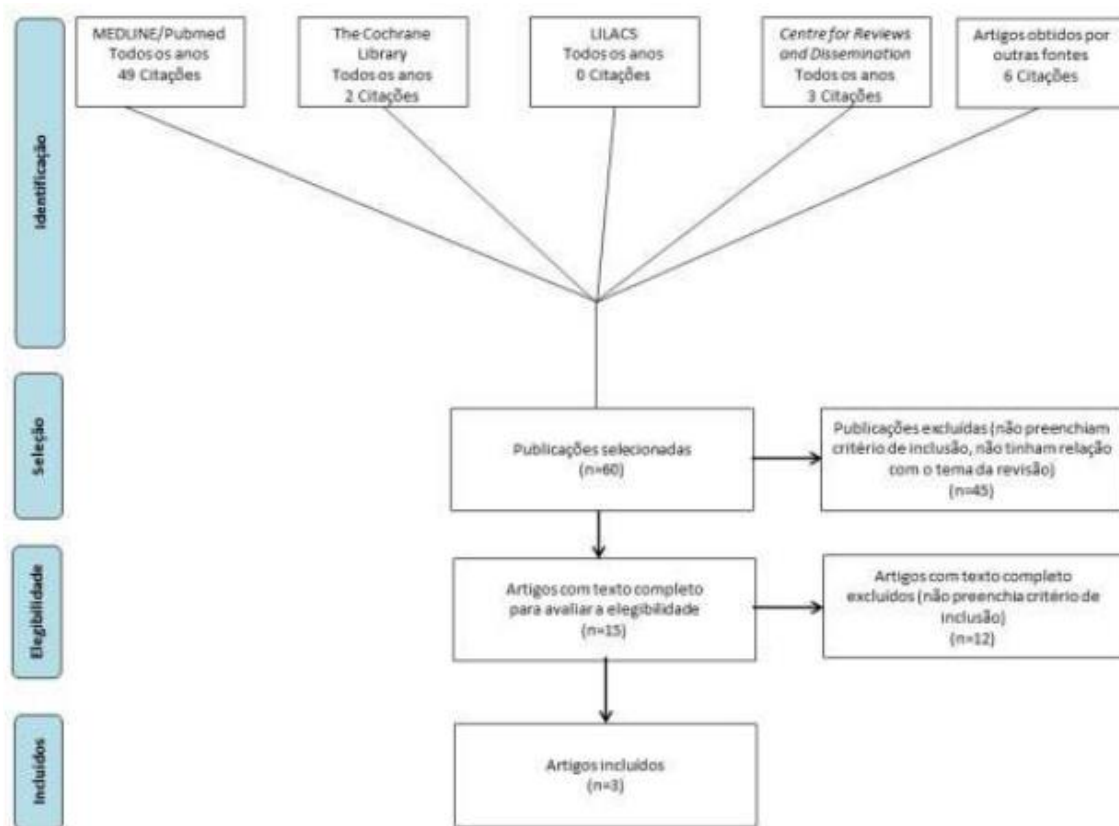


FIGURA 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido de Eli Lilly do Brasil (9).

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. 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.



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, 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. 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 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 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**. Apesar da superioridade estatística, esse valor não representa melhora clinicamente relevante. 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 forma similar, apesar da superioridade estatística, esse valor não representa melhora clinicamente relevante. 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.

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.

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 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, epiglotite, 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 (risco de viés grave pela perda de randomização).

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 (risco de viés grave pela perda de randomização), 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. Em revisão sistemática sobre o tema, os autores argumentam que o tempo de seguimento dos estudos com baricitinibe (até 52 semanas) não é suficiente para avaliar o efeito do baricitinibe no risco cardiovascular, caso ele exista (13). Os autores apresentam os resultados de medidas de colesterolemia como um desfecho substituto para o risco cardiovascular. A revisão sistemática identificou que baricitinibe aumenta os níveis de LDL colesterol de forma significativa, com diferença média de 13.15 mg/dl (IC 95% 8,89 - 17.42) (13). Entretanto, o aumento observado não é clinicamente relevante.



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%)		
ACR 50 (seguimento: 16 semanas)												
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	238/487 (48,9%)	139/330 (42,1%)	RR 1,16 (0,99 a 1,35)	67 a mais por 1.000 (de 4 a menos a 147 a mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Avaliação global pelo paciente (seguimento: 12 semanas; avaliado com: Escala Visual Analógica, 0 a 100)												
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	
Dor (seguimento: 12 semanas; avaliado com: Escala Visual Analógica, 0 a 100)												
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	
Fadiga (seguimento: 12 semanas; avaliado com: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F)</i>, maior ou igual a 40,1)												
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	201/487 (41,3%)	135/330 (40,9%)	RR 1,00 (0,85 a 1,19)	0 a menos por 1.000 (de 61 a menos a 78 a mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Óbito (seguimento: 52 semanas)												
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	3/487 (0,6%)	1/330 (0,3%)	RR 2,03 (0,21 a 19,45)	3 a mais por 1.000 (de 2 a menos a 56 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Eventos adversos graves (seguimento: 52 semanas)												
1	ECR	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	38/487 (7,8%)	13/330 (3,9%)	RR 2,49 (1,35 a 4,59)	59 a mais por 1.000 (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 ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	10/487 (2,1%)	5/330 (1,5%)	RR 1,35 (0,46 a 3,92)	5 a mais por 1.000 (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%)		
ACR20 (seguimento: 3 ou 6 meses)												
12	ECR	não grave ^a	não grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	OR 1,21; Intervalo de Credibilidade 95% 0,75 - 2,02.				⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos adversos graves (seguimento: 3 ou 6 meses)												
12	ECR	não grave ^a	não grave ^b	grave ^c	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
Tipo de estudo	Custo por respondedor	Não há prerrogativa na literatura da área para considerar essa modalidade como uma avaliação econômica completa.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Baricitinibe x Adalimumabe	Escolha adequada considerando a literatura disponível.
População em estudo e subgrupos	Pacientes com AR moderada a grave, com resposta insuficiente aos MMCD não biológicos e biológicos	Adequado à proposta de incorporação.
Desfecho(s) de saúde utilizados	ACR50	Adequado. A análise da evidência clínica considerou o desfecho ACR50 como crítico para a tomada de decisão.
Horizonte temporal	2 anos	Por se tratar de uma doença crônica, um horizonte <i>lifetime</i> numa análise econômica completa seria desejável.
Taxa de desconto	Não foi aplicada taxa de desconto	Taxa conforme horizonte temporal.
Perspectiva da análise	SUS	Adequado à proposta de incorporação.
Medidas da efetividade	Resposta clínica, mensurada como a taxa de pacientes que alcançam resposta ACR50 em 52 semanas.	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não utilizado.	Desejável no âmbito de avaliações econômicas completas.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	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.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da	Reais brasileiros, sem ajuste ou conversão cambial.	Adequado.



conversão cambial (se aplicável)		
Método de modelagem	Não utilizada.	Desejável no âmbito de avaliações econômicas completas não aninhadas a estudos primários.
Pressupostos do modelo	Não utilizado.	Idem.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	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 como uma simplificação de uma avaliação econômica completa, na qual devem ser computados todos os custos e consequências dos cursos de ação em comparação. Aponta-se que não há respaldo na literatura científica ou legislação brasileira para a utilização do tipo de análise proposto para subsidiar a incorporação de tecnologias no SUS. Dessa forma, será considerada apenas a avaliação de custo minimização.

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
Tipo de estudo	Custo minimização	Adequado, de acordo com informações apresentadas no PCDT.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Baricitinibe x MMCD biológicos e tofacitinibe	Escolha adequada considerando a disponibilidade de medicamentos pelo SUS
População em estudo e subgrupos	Pacientes com AR moderada a grave, com resposta insuficiente aos MMCD não biológicos e biológicos	Adequado à proposta de incorporação.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Não utilizados.	Adequado ao desenho de estudo.
Horizonte temporal	2 anos	Por se tratar de uma doença crônica um horizonte <i>lifetime</i> seria desejável.
Taxa de desconto	Não foi aplicada taxa de desconto	Taxa conforme horizonte temporal.
Perspectiva da análise	SUS	Adequado à proposta de incorporação.
Medidas da efetividade	Assumiu-se efetividade equivalente entre as tecnologias avaliadas.	Adequado ao desenho de estudo.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não utilizado.	Adequado ao desenho de estudo.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custo anual de aquisição dos medicamentos.	Desejável mensuração de todos os custos médicos diretos incorridos com o tratamento.



Unidade monetária utilizada, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	Reais brasileiros, sem ajuste ou conversão cambial.	Adequado.
Método de modelagem	Não utilizada.	Adequado ao desenho de estudo.
Pressupostos do modelo	Não utilizado.	Idem.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	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	R\$92.664,00	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	R\$24.821,68	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	R\$24.821,68		
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	R\$24.462,00	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	R\$28.997,28	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	R\$27.984,72	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	R\$39.695,85	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	R\$27.475,68	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	R\$31.922,80	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	R\$22.143,33	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	R\$28.452,87	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	R\$27.436,50	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	R\$25.299,02	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	R\$24.821,68		
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	R\$25.368,00	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	R\$28.140,00	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	R\$27.984,72	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	R\$36.583,65	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	R\$26.816,32	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	R\$32.421,06	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	R\$22.143,33	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% ^v
Dez/2020	Projeção	73.250	8% ^v
Dez/2021	Projeção	78.447	7% ^v
Dez/2022	Projeção	83.644	7% ^v
Dez/2023	Projeção	88.840	6% ^v
Dez/2024	Projeção	94.037	6% ^v

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 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% (14).

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).

Tratamento	Nº de pacientes	Market-share
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%
Total	63.298	100,00%

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).

Tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
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
Incremental	-R\$5.591.594	-R\$16.974.331	-R\$29.284.533	-R\$36.202.981	-R\$46.416.607	-R\$134.470.048

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 (15–18).

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 ^a	Sem registro
Upadacitinibe	Inibidor de JAK-1	Oral	Fase 3 ^b	FDA (2019)
Filgotinibe	Inibidor de JAK-1	Oral	Fase 3 ^b	Sem registro
Sarilumabe	Antagonista do receptor IL-6	Subcutânea	Fase 3 ^b	FDA e EMA (2017)
Oloquizumabe	Antagonista do receptor IL-6	Subcutânea Intravenosa	Fase 3 ^a	Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e 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.

^a Recrutando; ^b 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 ativa 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 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.



Destaca-se que não se sabe o efeito do baricitinibe em pacientes com tuberculose ativa ou latente, uma vez que essa população foi excluída dos estudos que avaliaram o medicamento. Também não há informações disponíveis sobre: 1) desfechos relacionados a eventos cardiovasculares; 2) comparação com outros medicamentos disponíveis no SUS nas mesmas etapas de tratamento; 3) acompanhamento comparativo superior a 1 ano; 4) desempenho comparativo em contexto de vida real; e 5) acompanhamento comparativo com quantidade maior de pacientes.

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, na comparação indireta. Na comparação direta com adalimumabe foi não inferior, porém com pior perfil de segurança e custo de tratamento anual semelhante.

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 83ª reunião ordinária, no dia 07 de novembro de 2019, recomendou a não incorporação no SUS do baricitinibe 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. 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. Qiu C, Zhao X, She L, Shi Z, Deng Z, Tan L, et al. Baricitinib induces LDL-C and HDL-C increases in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):1–11.
14. 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;
15. National Institute for Health and Care Excellence N. Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis (TA466). 2017. p. 1–22.
 16. Scottish Medicines Consortium. Baricitinib 2mg and 4mg film-coated tablet (Olumiant) SMC No 1265/17. 2017;(1265):1–13.
 17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Baricitinib (Olumiant). 2019;(May):1–11.
 18. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document - March 2018 PBAC Meeting. 2018. p. 1–9.



9. 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