



---

Dossiê CONITEC – Upadacitinibe (RINVOQ®) no tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais tratamentos prévios com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (csDMARD) ou biológicos (bDMARD)

10 de junho de 2020

## Sumário

Sumário .....	2
Lista de figuras .....	4
Lista de tabelas .....	6
Lista de abreviaturas e siglas .....	7
Sumário Executivo .....	9
1. Descrição clínica .....	12
1.1 Características clínicas .....	12
1.2 Epidemiologia .....	13
1.3 Fisiopatologia.....	14
1.4 Diagnóstico da doença .....	16
1.5 Classificação da atividade da doença .....	16
1.6 Tratamentos.....	18
1.6.1 <i>Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)</i> .....	19
1.6.2 <i>Glicocorticoides</i> .....	19
1.6.3 <i>Medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs)</i> .....	20
1.6.3.1 <i>DMARDs sintéticos convencionais (csDMARDs)</i> .....	20
1.6.3.2 <i>DMARDs biológicos (bDMARDs)</i> .....	21
1.6.3.3 <i>DMARDs sintéticos alvo-específicos (tsDMARDs): inibidores da JAK</i> .....	22
1.7 Diretrizes clínicas.....	23
1.7.1 <i>Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia (15)</i> .....	23
1.7.2 <i>Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (5)</i> .....	26
1.7.3 <i>European League Against Rheumatism (EULAR)</i> .....	29
1.7.4 <i>American College of Rheumatology (ACR) (25)</i> .....	32
1.8 Carga da doença.....	33
1.9 Necessidades não atendidas .....	35
2. Tecnologia Proposta .....	37
2.1 <i>Indicação</i> .....	38
2.2 <i>Posologia e modo de administração</i> .....	38
2.3 <i>Farmacodinâmica, farmacocinética</i> .....	38
2.4 <i>Contraindicações</i> .....	40
2.5 <i>Preço Proposto para Incorporação</i> .....	40
3. Tecnologias alternativas .....	41
4. Evidências científicas .....	43

4.1.	Pergunta de pesquisa (PICOS).....	43
4.2.	Critérios de elegibilidade .....	43
4.3.	Busca de evidências e extração dos dados .....	44
4.4.	Síntese das evidências científicas .....	45
4.4.1	<b>Revisões sistemáticas</b> .....	46
4.4.2	<b>Estudos pivotais</b> .....	59
4.5.	<b>Avaliação da qualidade metodológica</b> .....	70
4.6.	<b>Evidências científicas adicionais</b> .....	71
4.7.	<b>Considerações finais</b> .....	86
5.	<b>Avaliação por agências internacionais de ATS</b> .....	88
5.1.	<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadá)</b> .....	89
5.2.	<b>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Austrália)</b> .....	89
6.	<b>Avaliação Econômica: Custo Minimização</b> .....	90
6.1.	<b>Objetivo</b> .....	91
6.2.	<b>Comparadores</b> .....	91
6.3.	<b>Horizonte temporal e taxa de desconto</b> .....	92
6.4.	<b>População</b> .....	92
6.5.	<b>Doses e posologia dos medicamentos</b> .....	92
6.6.	<b>Custos Assumidos</b> .....	94
6.6.1.	<b>Custos unitários dos medicamentos</b> .....	94
6.6.2.	<b>Custos de administração dos medicamentos</b> .....	95
6.6.3.	<b>Custos de cadeia fria e desperdícios</b> .....	96
6.7.	<b>Resultados</b> .....	96
6.8.	<b>Análise de sensibilidade</b> .....	98
7.	<b>Avaliação Econômica: Impacto Orçamentário</b> .....	100
7.1.	<b>Objetivo</b> .....	100
7.2.	<b>Comparadores</b> .....	100
7.3.	<b>Horizonte temporal e taxa de desconto</b> .....	100
7.4.	<b>População</b> .....	100
7.5.	<b>Participações de mercado (<i>market-share</i>)</b> .....	101
7.6.	<b>Custos Assumidos</b> .....	105
7.7.	<b>Resultados</b> .....	105
7.8.	<b>Análise de sensibilidade</b> .....	110
8.	<b>Conclusão</b> .....	114
	<b>Referências</b> .....	116

## Lista de figuras

Figura 1. Recomendações da SBR para tratamento farmacológico de AR (15).....	25
Figura 2. Algoritmo de decisão terapêutica para tratamento de AR, segundo PCDT (5).....	26
Figura 3. Algoritmo de tratamento de AR, segundo EULAR (16). .....	31
Figura 4. Algoritmo de tratamento para AR inicial, segundo a ACR (25). .....	32
Figura 5. Algoritmo de tratamento para AR estabelecida, segundo a ACR (25). .....	33
Figura 6. Estrutura química do upadacitinibe (Rinvoq®). Fonte: Bula do Rinvoq®.(19) .....	39
Figura 7. Fluxograma da revisão sistemática.....	46
Figura 8. Resultados para os desfechos de ACR.....	48
Figura 9. Resultados para o desfecho de remissão clínica. ....	49
Figura 10. Análise comparativa pela razão de possibilidades (OR) dos desfechos ACR.....	50
Figura 11. Análise comparativa pela razão de possibilidades (OR) do desfecho de remissão clínica.....	51
Figura 12. Resultados das metanálises em rede para os desfechos (A) ACR20, (B) ACR50, e (C) ACR70 (55).....	55
Figura 13. Comparação pareada entre as intervenções. (A) Eficácia, (B) segurança.....	57
Figura 14. (A) Taxa de resposta ACR20, (B) Taxa de resposta ACR50, (C) Taxa de resposta de remissão clínica, (D) Taxa de resposta na semana 12 para ACR70 e baixa atividade da doença por DAS28-PCR e CDAI, (E) Variação média da dor na semana 12, (F) Variação em HAQ-DI na semana 12.....	62
Figura 15. (A) Proporção de pacientes que atingiram remissão clínica por CDAI, (B) Proporção de pacientes que atingiram baixa atividade de doença por CDAI, (C) Proporção de pacientes que atingiram baixa atividade de doença por SDAI, (D) Proporção de pacientes que atingiram remissão clínica por SDAI, (E) Proporção de pacientes que atingiram baixa atividade de doença por DAS28(PCR), (F) Proporção de pacientes que atingiram remissão booleana.....	63
Figura 16. (A) Taxa de resposta de CDAI≤10; (B) Taxa de resposta de CDAI≤2,8; (C) Taxa de resposta de DAS28-PCR≤3,2; (D) Taxa de resposta de DAS28-PCR≤2,6. ....	66
Figura 17. Eventos adversos emergentes do tratamento.....	68
Figura 18. Desfechos de eficácia.....	69
Figura 19. Resultado obtidos nos desfechos secundários para placebo, upadacitinibe 15 mg e upadacitinibe 30 mg. $\$p\leq 0,0001$ . ....	73
Figura 20. Resultados de alguns PROs, exibidos como a proporção de pacientes que reportaram diferença mínima clinicamente importante ( $p<0,001$ ). ....	75
Figura 21. Resultados de alguns PROs, exibidos como a proporção de pacientes que reportaram diferença mínima clinicamente importante ( $p<0,001$ ). ....	78
Figura 22. Resultados dos desfechos associados ao DAS28(PCR), CDAI e SDAI após 14 semanas de tratamento. ....	80
Figura 23. Resultados dos desfechos de remissão booleana e variação média de HAQ-DI após 14 semanas de tratamento. ....	81
Figura 24. Resultados de respostas a ACR após 12 semanas.....	83
Figura 25. Resultados de baixa atividade de doença e remissão clínica após 12 semanas..	84
Figura 26. Resultados de desfechos reportados pelos pacientes após 12 semanas.....	85
Figura 27. Gráfico de Tornado para OWSA (comparação upadacitinibe vs adalimumabe) ...	98
Figura 28. Gráfico Tornado para OWSA (comparação upadacitinibe vs baricitinibe).....	99
Figura 29. Gráfico Tornado para OWSA (upadacitinibe vs infliximabe).....	99

Figura 30. Gráfico da economia acumulado em 5 anos no Cenário Projetado 1.....108

Figura 31. Gráfico da economia acumulado em 5 anos no Cenário Projetado 2 (alternativo).  
 .....110

Figura 32. Gráfico Tornado OWSA (AIO) para o Cenário Projetado 1. ....112

Figura 33. Gráfico Tornado OWSA (AIO) para o Cenário Projetado 2 (alternativo). ....113

**Lista de tabelas**

Tabela 1. Escores utilizados para avaliação da atividade da doença ..... 18

Tabela 2. Características gerais das revisões sistemáticas incluídas..... 46

Tabela 3. Características do ECR incluído..... 59

Tabela 4. Desfechos de eficácia do estudo pivotal..... 64

Tabela 5. Desfechos de segurança do estudo pivotal ..... 65

Tabela 6. Análise da qualidade da evidência pelo GRADE (upadacitinibe vs adalimumabe). ..... 70

Tabela 7. Análise da qualidade da evidência pelo GRADE (upadacitinibe vs outros inibidores da JAK). ..... 71

Tabela 8. Outros ensaios clínicos randomizados do programa clínico de upadacitinibe 71

Tabela 9. Unidade, posologia e número de unidades por dose para cada tratamento. . 93

Tabela 10. Quantidade de doses no primeiro ano e no ano de manutenção para cada tratamento..... 94

Tabela 11. Custos unitários para cada tratamento. .... 95

Tabela 12. Custos anuais para o primeiro ano, para o ano de manutenção e o acumulado para cada tratamento..... 97

Tabela 13. *Market-share* dos tratamentos no SUS em 2019..... 102

Tabela 14. *Market-share* ao longo do horizonte temporal no cenário base sem baricitinibe e upadacitinibe. .... 102

Tabela 15. *Market-share* ao longo do horizonte temporal no cenário base com baricitinibe e sem upadacitinibe. .... 103

Tabela 16. *Market-share* ao longo do horizonte temporal no cenário projetado com upadacitinibe..... 104

## Lista de abreviaturas e siglas

ACR	- <i>American College of Rheumatology</i>
ADA	- Adalimumabe
AINE	- Anti-inflamatório não esteroidal
AR	- Artrite reumatoide
bDMARD	- Medicamento modificador do curso da doença biológico (do inglês, <i>Disease-modifying anti-rheumatic drugs</i> )
BTK	- Tirosina quinase de Bruton
csDMARD	- Medicamento modificador do curso da doença sintético convencional
CDAI	- Índice clínico de atividade de doença (do inglês, <i>Clinical Disease Activity Index</i> )
DALY	- Anos de vida ajustados por incapacidade (do inglês, <i>disability-adjusted life-years</i> )
DAS28-PCR	- Escore de atividade da doença em 28 articulações utilizando proteína C reativa (do inglês, <i>Disease Activity Score in 28 joints using C-reactive protein</i> )
DMARD	- Medicamento modificador do curso da doença
EA	- Evento adverso
ECNR	- Ensaio clínico não randomizado
ECR	- Ensaio clínico randomizado
EUA	- Estados Unidos da América
EULAR	- <i>European League Against Rheumatism</i>
EVA	- Escala Visual Analógica
FDA	- <i>Food &amp; Drug Administration</i>
HAQ-DI	- Índice de Incapacidade do Questionário de Avaliação de Saúde (do inglês, <i>Health Assessment Questionnaire – Disability Index</i> )
IV	- Via intravenosa
HZ	- <i>Herpes zoster</i>
JAK	- Janus quinase (do inglês, <i>Janus kinase</i> )
MA	- Metanálise
MTX	- Metotrexato
NICE	- <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PCDT	- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PRO	- Desfechos relatados pelos pacientes (do inglês, <i>patient-reported outcomes</i> )
QV	- Qualidade de vida
RS	- Revisão sistemática
SBR	Sociedade Brasileira de Reumatologia
SC	- Via subcutânea
SDAI	- Índice simplificado de atividade da doença (do inglês, <i>Simplified Disease Activity Index</i> )
STATs	- Transdutores de sinal e ativadores de transcrição (do inglês, <i>Signal Transducers and Activators of Transcription</i> )
SUS	- Sistema Único de Saúde
SYK	- Tirosina quinase de baço
TNF	- Fator de necrose tumoral (do inglês, <i>tumor necrosis factor</i> )
tsDMARD	Medicamento modificador do curso da doença sintético alvo-específico
UPA	- Upadacitinibe
VO	- Via oral



## Sumário Executivo

Resumo executivo
<p><b>Título/Pergunta:</b> Upadacitinibe é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais tratamentos prévios com csDMARD ou bDMARD, em comparação à utilização de um DMARD biológico, associado a MTX (ou outro csDMARD), ou à utilização de inibidores de JAK?"</p>
<p><b>Contexto:</b> A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória de natureza imunomediada, sistêmica, crônica e progressiva, sendo associada a importante impacto socioeconômico e carga relevante para os pacientes e para a sociedade. Atualmente, estão disponíveis diversas alternativas terapêuticas para o tratamento da doença, porém ainda existem importantes necessidades não atendidas. Embora a meta de tratamento da AR seja o alcance da remissão clínica sustentada (ou alternativamente, a baixa atividade da doença), existe uma proporção considerável de pacientes que não atingem tal resposta com os tratamentos disponíveis e que continuam a lidar com os impactos da doença ativa em suas vidas. Por fim, deve-se considerar que a AR é uma doença complexa e heterogênea, cujo manejo requer ampla oferta de opções terapêuticas, com mecanismos de ação diversos, a fim de garantir alternativas efetivas para todos os pacientes. Neste cenário, os inibidores de JAK, que agem especificamente na via de sinalização intracelular JAK/STAT, como o upadacitinibe, têm sido propostos como alternativas efetivas às terapias biológicas já existentes. A via de sinalização JAK/STAT constitui um sistema complexo envolvido na imuno-regulação e transdução de citocinas chaves envolvidas na imunopatogênese da artrite reumatoide. O upadacitinibe apresenta comprovado perfil de eficácia e segurança, e a comodidade de administração oral. Em estudo clínico de comparação direta com adalimumabe associado ao metotrexato, upadacitinibe associado a metotrexato, não só demonstrou superioridade estatística para ACR 50, melhoria da dor e melhoria na capacidade funcional, como também se observou que uma proporção significativamente maior de pacientes com upadacitinibe alcançou remissão clínica (mensurada por escores como DAS28-PCR, CDAI e remissão-booleana).</p>
<p><b>População-alvo:</b> Pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais tratamentos prévios com csDMARD ou bDMARD</p>
<p><b>Tecnologia envolvida:</b> Upadacitinibe (Rinvoq®), 15 mg</p>
<p><b>Descrição da tecnologia:</b> Upadacitinibe é um inibidor seletivo e reversível de JAK 1, que se apresenta sob a forma farmacêutica de comprimidos de liberação prolongada. Pode ser utilizado em monoterapia ou em combinação com metotrexato (MTX) ou com outro csDMARD.</p>
<p><b>Comparadores:</b> DMARD biológicos (bDMARD: adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe, abatacepte, rituximabe e tocilizumabe) e sintético alvo-específicos (tofocitinibe e baricitinibe) associados a csDMARDs (preferencialmente MTX)</p>
<p><b>Processo de busca de evidências:</b> Revisão sistemática foi conduzida em abril de 2020 nas bases de dados Pubmed, Scopus, Cochrane Library e Lilacs. Também foi realizada uma busca suplementar pela consulta em outras fontes da literatura.</p>
<p><b>Descrição da evidência científica clínica:</b> Ao todo foram incluídas seis RS e dois registros referentes a um ECR de fase 3. O ECR incluído, SELECT-COMPARE, foi um estudo duplo-cego, multicêntrico que avaliou a eficácia e segurança de</p>

upadacitinibe comparado com adalimumabe ou placebo, em tratamento concomitante com MTX, em pacientes com AR que haviam falhado ao tratamento anterior com MTX.

Os resultados encontrados destacam benefícios clínicos associados a um bom perfil de segurança nos pacientes tratados com upadacitinibe. Além disso, foram incorporados como evidência adicional outros estudos do programa de desenvolvimento clínico do upadacitinibe (vs. placebo ou vs. MTX), os quais reforçam as evidências de eficácia e de segurança do upadacitinibe, em monoterapia ou em combinação com csDMARDs, na população com falha aos tratamentos prévios de primeira linha com csDMARDs.

Upadacitinibe mostrou benefícios significativos em desfechos reportados pelos pacientes que impactam diretamente na percepção destes sobre o tratamento da doença, por exemplo, melhoras significativas na incapacidade física mensurada pelo HAQ-DI, na dor, na fadiga, na rigidez matinal e na qualidade de vida mensurada pelo SF-36. Upadacitinibe apresentou resultados favoráveis para outros desfechos clínicos com ACR20, ACR50, ACR70 e desfechos relatados pelos pacientes, que são importantes para compreender o impacto da doença e do tratamento na qualidade de vida destes pacientes.

As metanálises em rede sugerem a superioridade numérica do upadacitinibe com relação ao baricitinibe, ao proporcionar que mais pacientes atinjam remissão clínica e/ou baixa atividade da doença ao final de 12 semanas ou mais de tratamento. As análises SUCRA e comparações com adalimumabe realizadas nas metanálises evidenciam ainda a superioridade de upadacitinibe em alcançar maiores taxas de remissão clínica quando comparado a tofacitinibe, Além disso, no SELECT-COMPARE, observou-se que proporção significativamente maior de pacientes com upadacitinibe atingiram remissão clínica e baixa atividade da doença, em comparação com adalimumabe, sustentados ao longo das 72 semanas de acompanhamentos. Ainda, no quesito segurança, as metanálises não apontam diferenças significativas na ocorrência de eventos adversos entre upadacitinibe e outros inibidores da JAK, inclusive na ocorrência de eventos cardiovasculares importantes e infecções por herpes zoster.

**Qualidade das evidências**

<b>Upadacitinibe vs adalimumabe</b>	
<b>Desfecho</b>	<b>Classificação da evidência</b>
DAS28-PCR	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
ACR20	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
ACR50	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
ACR70	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
CDAI	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
SDAI	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
HAQ DI	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Eventos adversos graves	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

<b>Upadacitinibe vs outros inibidores da JAK</b>	
<b>Desfecho</b>	<b>Classificação da evidência</b>
DAS28-PCR	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
ACR20	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
ACR50	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
ACR70	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

**Avaliação econômica:**

Em linha com as recomendações do PCDT vigente, entende-se que a análise de custo-minimização (ACM) é o tipo de análise econômica mais adequada para a avaliação em questão, dado que existe suficiente evidência para assumir que upadacitinibe e baricitinibe, inibidor da Jak recém incorporado, apresentam eficácia e segurança equivalente em pacientes com AR moderada a grave e resposta inadequada a csDMARDs.. Considerando os custos de indução e de manutenção, além de custos de

administração dos medicamentos e de cadeia fria e desperdícios para os bDMARDs, observa-se que upadacitinibe tem custo de tratamento de R\$ 21.900,00, inferior ao custo de baricitinibe e inferior aos demais tratamentos disponíveis no SUS (adalimumabe, abatacepte, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe, tocilizumabe e tofacitinibe). Dado o preço proposto para upadacitinibe, o custo de tratamento com a nova tecnologia pode representar até 74% de economia quando comparado ao maior custo dentre os tratamentos disponíveis atualmente no SUS. Os resultados do modelo de impacto orçamentário indicam que a inclusão de upadacitinibe resultaria em uma economia de R\$ 6,26 milhões após o primeiro ano de incorporação, que poderá chegar a R\$ 39,31 milhões no quinto ano e uma economia acumulada de R\$ 118 milhões em cinco anos.

#### **Considerações finais:**

As evidências científicas aqui descritas corroboram a eficácia do upadacitinibe em proporcionar que atingimento da remissão clínica, meta do tratamento da AR estabelecida em diretrizes nacionais e internacionais. Indicam, ainda, benefícios significativamente maiores de upadacitinibe com relação a adalimumabe. As metanálises em rede descritas na RS sugerem a superioridade numérica do upadacitinibe com relação ao baricitinibe, ao proporcionar que mais pacientes atinjam remissão clínica e/ou baixa atividade da doença ao final de 12 semanas ou mais de tratamento. As análises realizadas nas metanálises evidenciam ainda a superioridade de upadacitinibe em alcançar maiores taxas de remissão clínica quando comparado a tofacitinibe. Desta forma, o upadacitinibe é o único inibidor da JAK aprovado no Brasil com taxas de remissão estatisticamente maiores que um anti-TNF e representa, portanto, uma opção de tratamento com grande potencial de alcançar as metas de remissão clínica estabelecidas e preencher, assim, as lacunas terapêuticas que ainda não são atendidas para grande parte dos pacientes.

Os resultados da análise econômica mostram que upadacitinibe representa um custo terapêutico inferior ao baricitinibe, alternativa terapêutica incorporada no SUS que serviu de comparador para análise de custo-minimização. Apresentou também custo 24,3% inferior ao adalimumabe, atual alternativa para o tratamento de AR no SUS com a qual upadacitinibe possui um estudo head-to-head que demonstra taxas de remissão significativamente maiores. Ademais, upadacitinibe apresentou na ACM menor custo de tratamento do que todas as tecnologias disponíveis no PCDT, gerando economias de até 74%, quando comparado ao medicamento mais custoso.

Adicionalmente os benefícios incrementais que representa para os pacientes, é possível observar que a incorporação de upadacitinibe pode acarretar em economia de custos de até 118 milhões de reais em 5 anos ao Ministério da Saúde, contribuindo para a sustentabilidade do sistema de saúde com uma significativa economia na utilização dos recursos para o tratamento da AR.

Desta maneira, solicita-se a incorporação de upadacitinibe ao Sistema Único de Saúde do Brasil para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide moderada a grave e com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais tratamentos prévios com csDMARD ou bDMARD.

## 1. Descrição clínica

### 1.1 Características clínicas

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória de natureza imunomediada, sistêmica, crônica e progressiva das articulações, que pode levar ao acúmulo de danos articulares e incapacidade funcional irreversível caso não seja tratada de forma adequada (1). Fatores genéticos, epigenéticos e ambientais têm sido explorados como fatores de risco ao desenvolvimento da doença (1,2). Apesar da causa exata da doença ser desconhecida, sugere-se que a combinação desses fatores desencadeia uma reação autoimune que, com a propulsão da cascata inflamatória, ocasiona hipertrofia sinovial e inflamação crônica das pequenas e grandes articulações, além de manifestações extra-articulares (1,2).

Sabe-se que o líquido sinovial tem importantes funções na homeostase, tais como servir de fonte de nutrientes para a cartilagem e sintetizar lubrificantes que permitam que as superfícies da cartilagem operem com baixa fricção (1). Deste modo, por envolver uma inflamação crônica da membrana sinovial, a AR pode destruir a cartilagem articular e os ossos daquela articulação (3).

Conforme mencionado anteriormente, alguns fatores de risco são associados ao desenvolvimento da artrite reumatoide, como por exemplo: sexo feminino (a doença é de duas a três vezes mais frequente em mulheres do que homens (1)) e fatores genéticos e ambientais. Estima-se que 50% do risco para o desenvolvimento da AR se atribui aos fatores genéticos (4). Dentre as centenas de *loci* caracterizados em estudos de associação de risco genético para AR, o *loci* de maior influência é o do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, ou HLA), implicando a relevância da ligação de peptídeos e auto peptídeos na patogênese da doença (2). Além disso, fatores epigenéticos também podem contribuir para o desenvolvimento da AR, através da metilação do DNA e acetilação de histonas (1). Dentre os fatores ambientais, pode-se destacar o tabagismo, exposição à sílica, agentes infecciosos e variações na microbiota oral, intestinal e pulmonar (1,3).

A apresentação clínica da AR envolve sinais e sintomas, como dor articular e edema (em mais de uma articulação), poliartrite simétrica persistente de mãos e pés, rigidez matinal (que pode durar de 30 minutos a várias horas), perda de peso, fraqueza e fadiga. Em geral, no início da doença, a AR acomete apenas uma ou poucas articulações, com desenvolvimento simultâneo de inflamação no tendão (3). Sem tratamento adequado, há progressão dos danos em articulações e tendões, levando a deformidades e desvios nos dedos, pescoço, mãos, joelhos, tornozelos, pés e coluna cervical (5).

Ocorrem também manifestações extra-articulares, incluindo nódulos reumatóides, vasculite em pequenas e médias artérias da pele e doença pulmonar intersticial (3). Além de estar associada à perda da capacidade funcional, a progressão da doença está relacionada a um pior prognóstico e aumento da mortalidade. Quando sintomas neurológicos surgem, como parestesias periféricas ou perda do controle esfinteriano, a mortalidade é de 50% em um ano (5). Além disso, pacientes com AR podem ser afetados por múltiplas comorbidades, sendo que doenças cardiovasculares, comumente decorrentes da inflamação crônica, são a causa primária mais frequente de morte dos pacientes com AR (3).

## 1.2 Epidemiologia

A prevalência estimada da artrite reumatóide é de cerca de 0,5 a 1,0% dos adultos, de acordo com estudos epidemiológicos feitos em países ocidentais (caucasianos); essa prevalência, no entanto, pode variar entre regiões e etnias diferentes (1). A AR afeta de duas a três vezes mais as mulheres do que os homens e, apesar de poder ocorrer em qualquer idade, a prevalência é maior com o aumento da idade, havendo um pico de incidência aos 60 anos. A incidência da doença varia de 5 a 50 novos casos a cada 100.000 adultos em países desenvolvidos (3,4).

Em relação à América Latina, são poucos os estudos reportando informações epidemiológicas sobre a AR. Um deles foi conduzido no Chile, como parte de uma pesquisa nacional de saúde, contando com 2.988 indivíduos. Detectou-se uma prevalência da doença de 0,6% (IC 95%, 0,3-1,2). Além disso, 52,1% da amostra era composta por mulheres e a média de idade foi de 51,8 anos (IC 95%, 50,9-52,7), sendo que a frequência de distribuição dos casos entre as faixas etárias foi de: 27,2% (31-40 anos), 22,5% (41-50 anos), 24,1% (51-60 anos), 13,8% (61-70 anos) e 12,4% ( $\geq 71$  anos) (6).

No Brasil, recentemente, publicou-se a primeira coorte prospectiva com dados nacionais de pacientes com AR, reunindo 1.115 pacientes (sendo 89,4% do sexo feminino) com idade mediana de 56,7 anos, provindos de 11 centros de saúde terciários públicos durante o período de um ano (2015-2016). Quase 80% dos pacientes incluídos foram classificados como pertencentes às classes socioeconômicas baixa e média-baixa. Neste estudo, observou-se que 58,7% dos pacientes possuíam AR com atividade moderada ou alta. Essa alta frequência de doença com atividade moderada ou alta pode estar correlacionada com o fato de que todos os centros incluídos no estudo eram centros de referência, desta forma, recebendo pacientes mais graves. Além disso, a maioria dos

pacientes incluídos eram positivos para fator reumatoide e anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos e tiveram início tardio do tratamento com DMARD (7).

Outros estudos epidemiológicos realizados no Brasil, porém em amostras de menor representatividade nacional, mostraram uma prevalência de artrite reumatoide de 0,46% em 2004 (8) e de 105,9 casos por 100.000 habitantes (IC 95%, 81,6-135,3) em 2019 (9), sendo a terceira doença autoimune mais prevalente em ambos estudos (8,9). Os resultados destes estudos corroboram com dados de um estudo multicêntrico conduzido em 1993, que observou a ocorrência da doença predominantemente em mulheres entre a quarta e sexta décadas de vida, e uma prevalência de AR nos adultos de 0,2 a 1,0%, variando entre as macrorregiões avaliadas (10).

### 1.3 Fisiopatologia

Em termos fisiopatológicos, a artrite reumatoide se caracteriza por uma infiltração de células T, células B e monócitos na membrana sinovial de diversas articulações (3). Conforme comentado anteriormente, o líquido sinovial sintetizado por essa membrana possui papel importante na homeostase, provendo nutrientes e lubrificação para a cartilagem. Assim, uma inflamação crônica da membrana sinovial compromete o funcionamento adequado da articulação afetada (1).

O processo de infiltração é precedido pela ativação das células endoteliais dos microvasos sinoviais o que induz a migração de leucócitos. Além disso, o crescimento de uma nova vascularização costuma acompanhar este processo, constituindo um sinal típico da inflamação sinovial na AR (3,11). A expansão de células sinoviais (sinoviócitos) similares aos fibroblastos e macrófagos leva à formação de uma camada sinovial hiperplásica. A expansão dessa camada sinovial, geralmente chamada de “*pannus*”, invade o osso periarticular na junção cartilagem-osso. Este fenômeno acarreta no quadro observado na AR: erosões ósseas e degradação da cartilagem articular (3,11). O quadro de deterioração articular é potencializado pelo fato de que os sinoviócitos similares a macrófagos produzem diversas citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral (TNF), enquanto os sinoviócitos similares a fibroblastos produzem quantidades significativas de metaloproteínas que destroem a matriz extracelular (MMPs) e mediadores pró-inflamatórios como leucotrienos e prostaglandinas, exacerbando o processo inflamatório. Estes fatores, em conjunto com a ação de osteoclastos e condrócitos, contribuem para o dano ósseo e articular (1).

Além disso, antes mesmo do aparecimento dos sintomas clínicos da AR, frequentemente (embora não em todos os casos) é observada a formação de autoanticorpos, como o fator reumatoide (FR) e o anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico



(anti-CCP) (3,11). Sugere-se que uma combinação de fatores genéticos, ambientais e alterações epigenéticas contribuem para a criação de novos epítomos de proteínas autólogas que ativam o sistema imune adaptativo. Os peptídeos alterados são apresentados por células apresentadoras de antígenos (APCs), por meio do MHC classe II, para os receptores dos linfócitos T, os quais, por sua vez, estimulam as células B a produzirem anticorpos que atacam as próprias proteínas do organismo, resultando na formação desses autoanticorpos (1). O FR e o anti-CCP juntos amplificam a resposta inflamatória mediada pelos complexos autoimunes e pelo sistema complemento e sua presença é associada a uma progressão mais agressiva da AR e a um pior prognóstico (1,3,11).

Conforme exposto, as citocinas integram atividades celulares pró-inflamatórias e danosas aos tecidos na membrana sinovial, tendo papel chave na intensificação e perpetuação da inflamação na AR (1). Uma destas cascatas inflamatórias chaves inclui a superprodução e superexpressão do fator de necrose tumoral (TNF) (do inglês, *tumor necrosis factor*), cujo papel pró-inflamatório está associado à migração celular, ativação de leucócitos, produção de MMPs, promoção de angiogênese e indução da dor (1,11). De modo semelhante, a IL-6 é outra citocina envolvida na ativação local de leucócitos e osteoclastos e na produção de autoanticorpos, conseqüentemente, atuando no processo inflamatório e destruição das articulações (4,11). O papel central dessas duas citocinas na fisiopatologia da AR foi posteriormente confirmado pelo sucesso terapêutico de medicamentos com ação inibitória sobre TNF e receptores de IL-6 (1,11). Além destas, citocinas como as da família IL-1 também são expressas em abundância na AR, promovendo ativação de leucócitos, células endoteliais, condrócitos e osteoclastos. O papel de células T-auxiliares do tipo 17 e a produção de IL-17, cuja ação é sinérgica com a de TNF- $\alpha$  para ativação de fibroblastos e condrócitos, também tem sido alvo de estudos na fisiopatologia da AR (11).

Além disso, muitas citocinas, incluindo as da família IL-6, interferons, IL-5 e IL-7, fazem sinalização intracelular através da via JAK/STAT após se ligarem aos seus respectivos receptores de membrana. Estudos demonstraram que a via JAK/STAT tem papel importante na mediação da função das citocinas pró-inflamatórias na membrana sinovial, sendo que sua inibição é uma terapêutica efetiva para AR (1,11). Outras vias de sinalização intracelular possivelmente implicadas na fisiopatologia da doença tem sido alvo de estudos terapêuticos, porém com menos sucesso até o momento. Elas incluem as vias mediadas pela proteína quinase p38 ativada por mitógeno (p38 MAPK), MAPK/ERK quinase, tirosina quinase de baço (SYK), tirosina quinase de Bruton (BTK) e fosfatidilinositol 3-quinases (1).

A combinação de todos estes fatores confere à AR um caráter altamente destrutivo, levando à degradação inflamatória das cartilagens e destruição dos ossos articulares e periarticulares. A progressão da doença, caso não tratada, compromete gravemente a mobilidade e capacidade funcional do paciente. (1)

#### 1.4 Diagnóstico da doença

Segundo as orientações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para manejo da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde (SUS) (5), o diagnóstico da doença deve ser feito com base em achados clínicos e exames complementares. Entre eles, deve-se considerar o tempo de evolução da artrite, a presença de autoanticorpos, a elevação de provas de atividade inflamatória e alterações em exames de imagem. Ressalta-se que nenhum exame isolado, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, pode confirmar o diagnóstico da doença (5).

Existem critérios de classificação da doença que podem auxiliar no processo de diagnóstico, bem como no monitoramento da doença. O PCDT de artrite reumatoide, por exemplo, recomenda a utilização de critérios de classificação como o *American College of Rheumatology - ACR* de 1987 e o *ACR/European League Against Rheumatism - ACR/EULAR* de 2010 (5).

Em 1987, o *American College of Rheumatology (ACR)* estabeleceu sete critérios para orientar o diagnóstico: rigidez matinal, artrite de três ou mais áreas articulares, artrite de mãos, artrites simétricas, nódulos reumatoides, fator reumatoide positivo e alterações (erosões) radiográficas (12). Porém, por não se aplicarem a todas as fases da doença, principalmente às fases mais iniciais, novos critérios foram propostos em 2010, juntamente com a *European League Against Rheumatism (EULAR)*, culminando no *ACR/EULAR*, que consiste em um sistema de pontuação baseados em um escore de soma direta. Os critérios envolvem quatro domínios: acometimento articular, sorologia, provas de atividade inflamatória e duração dos sintomas (13).

#### 1.5 Classificação da atividade da doença

Um ponto fundamental no acompanhamento de pacientes com AR é a avaliação da atividade da doença, uma vez que isto direciona o manejo terapêutico e determina se o objetivo de tratamento está sendo alcançado. Nesse sentido, recomenda-se o uso de medidas compostas que incluam a contagem de articulações dolorosas e edemaciadas, avaliação global do paciente da atividade da doença e avaliação da função física, entre outros (2,3).



No âmbito dos ensaios clínicos, a melhora da resposta segundo os critérios do ACR tem sido um desfecho extensamente utilizado para avaliação do desempenho dos medicamentos desenvolvidos para o tratamento de AR (2), o que permite a comparabilidade entre esses diferentes agentes terapêuticos. Este desfecho é composto por melhorias na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas e melhorias em variáveis relacionadas ao julgamento do paciente, do médico e a exames laboratoriais (1). É necessário que um limiar de 20% (ACR20 – ponto preferencial dos ensaios clínicos) de mudança nestas medidas de atividade da AR seja atingido, relatando-se, também, 50% (ACR50) e 70% (ACR70) de melhorias (14).

No entanto, os desfechos de resposta ACR não refletem um nível específico de atividade da doença nem podem ser usados para determinar a atividade da doença. Nesse sentido, é importante ressaltar que, conforme as recomendações mais recentes da Sociedade Brasileira de Reumatologia (15) e da *European League Against Rheumatism* (16), o objetivo final do tratamento da artrite reumatoide é justamente o alcance da remissão clínica sustentada, ou, nos casos em que isto não for viável, a manutenção de baixa atividade da doença (15,16). Desta forma, é necessário e relevante avaliar a eficácia dos tratamentos farmacológicos quanto à sua capacidade em proporcionar que o paciente alcance tais desfechos. A atividade da doença, classificada como remissão, baixa, moderada e alta, pode ser avaliada através de medidas compostas da atividade da doença. As principais são o índice de atividade de doença DAS 28 (*Disease Activity Score* 28), o índice simplificado de atividade da doença (SDAI) e o índice clínico de atividade de doença (CDAI) (15).

O cálculo do DAS 28 envolve a transformação e ponderação de quatro variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre as 28 pré-estabelecidas, (2) número de articulações edemaciadas entre as 28 pré-estabelecidas, (3) EVA de Saúde Global avaliada pelo paciente (0 a 10 cm), e (4) velocidade de hemossedimentação (DAS 28-ESR) ou nível de proteína C reativa (DAS 28-PCR) (1).

O SDAI e o CDAI são índices que resultam da soma simples de diversas variáveis. O CDAI é calculado a partir de quatro variáveis: (1) número de articulações dolorosas (entre as 28 pré-estabelecidas), (2) número de articulações edemaciadas (entre as 28 pré-estabelecidas), (3) avaliação do paciente pela Escala Visual Analógica (EVA) de Atividade de Doença (0 a 10 cm) e (4) avaliação do médico pela EVA de Atividade de Doença (0 a 10 cm). O índice varia entre 0 a 76 (quanto mais alto, pior é a atividade da doença) (3).

Já o SDAI é calculado a partir de cinco variáveis: (1) número de articulações dolorosas (entre as 28 pré-estabelecidas), (2) número de articulações edemaciadas entre

as 28 pré-estabelecidas, (3) proteína C reativa (0,1 a 10 mg/dl), (4) avaliação do paciente pela EVA de Atividade de Doença (0 a 10 cm) e (5) avaliação do médico pela EVA de Atividade da Doença (0 a 10 cm). Esse índice varia entre 0,1 a 86 (3).

Os valores de corte para classificação da atividade da doença em cada índice são mostrados na Tabela 1 (1,3).

**Tabela 1. Escores utilizados para avaliação da atividade da doença**

Índice	Estado de atividade da doença			
	Remissão	Baixa atividade	Moderada atividade	Alta atividade
<b>SDAI</b>	≤ 3.3	> 3.3 - 11	>11 - 26	> 26
<b>CDAI</b>	≤ 2.8	> 2.8 - 10	> 10 -22	> 22
<b>DAS 28</b>	≤ 2.6	> 2.6 – 3.2	> 3.2 – 5.1	> 5.1

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

## 1.6 Tratamentos

De acordo com os princípios estabelecidos pela *European League Against Rheumatism* (EULAR), o tratamento da artrite reumatoide deve visar o melhor cuidado ao paciente e deve se basear em decisões compartilhadas entre o paciente e o seu médico. Tais decisões devem considerar a atividade da doença, além de quesitos de segurança (por exemplo, risco de eventos adversos na escolha de determinados tratamentos) e de fatores do paciente, como comorbidades e progressão do dano estrutural (16).

O objetivo principal do tratamento da AR é alcançar a remissão clínica sustentada ou, nos casos em que isso não for viável, uma baixa atividade da doença, conforme as recomendações mais recentes da Sociedade Brasileira de Reumatologia e da EULAR (15,16). A remissão clínica, quando alcançada em estágios precoces da doença, pode normalizar a função física do indivíduo ou maximizá-la, nos casos em que a AR está estabelecida. Além disso, a remissão previne os danos estruturais e progressão da destruição articular, resultando em melhor evolução clínica e funcional do paciente a longo prazo (1). Nesse sentido, é essencial também que haja monitoramento regular da atividade da doença, a fim de averiguar se as terapias em uso estão alcançando a meta de tratamento (15,16).

O tratamento de pacientes com AR deve idealmente incluir tanto abordagens farmacológicas como medidas não-farmacológicas. Deve incluir aconselhamentos sobre mudanças em hábitos de vida (por exemplo, a respeito de tabagismo, sedentarismo,

obesidade e consumo excessivo de álcool), controle rigoroso das comorbidades e atualização dos registros de vacinação (15). Além da educação do paciente e de sua família, outras medidas não-farmacológicas podem incluir terapia ocupacional, exercícios, fisioterapia, apoio psicossocial individualizado e órteses (5).

Já a abordagem farmacológica inclui a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticoides e medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs), divididos entre sintéticos convencionais (csDMARDs), sintéticos alvo-específicos (tsDMARDs) e biológicos (bDMARDs) (15).

A seguir, serão apresentadas cada uma das classes farmacológicas utilizadas no esquema de tratamento da AR. Informações mais detalhadas sobre as indicações terapêuticas e seus respectivos esquemas serão apresentadas no tópico seguinte (1.7 *Diretrizes Clínicas*).

### **1.6.1 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)**

Os AINEs são medicamentos utilizados na AR com a intenção de melhorar os sintomas da doença, como o alívio da dor. Há poucas evidências de que eles possam reduzir a atividade da doença ou melhorar a capacidade funcional do paciente, sendo primordialmente úteis no início da doença (pois os DMARDs não tem ação imediata) ou em casos de exacerbação (15). Desta forma, tais medicamentos devem ser utilizados apenas como adjuvantes, terapia sintomática ou durante um curto tempo até o diagnóstico da doença ser estabelecido (3).

A recomendação da Sociedade Brasileira de Reumatologia é que seu uso seja feito pelo menor tempo possível. Além disso, deve-se ter cautela adicional caso o paciente apresente fatores de risco para eventos adversos relacionados ao uso de AINEs, incluindo idade avançada, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, disfunção renal ou hepática, doença gastrointestinal, insuficiência arterial e distúrbios da coagulação (15). Os principais eventos adversos relacionados ao uso dos AINEs são efeitos gastrointestinais, incluindo náusea, gastrite e dispepsia, podendo ser observada hemorragia digestiva com o uso prolongado de tais medicamentos (5).

### **1.6.2 Glicocorticoides**

Os glicocorticoides são efetivos no tratamento de AR quando combinados com DMARDs sintéticos convencionais (csDMARD). Segundo as recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia, os glicocorticoides podem ser usados em dosagens baixas (no máximo 10mg/dia de prednisona ou equivalente) no início do tratamento ou em caso de piora da doença. No entanto, recomenda-se que seu uso seja

feito pelo menor tempo possível, uma vez que o uso prolongado é associado à ocorrência de eventos adversos. Em alguns casos, corticosteroides intra-articulares podem ser usados para o controle dos sintomas, particularmente para artrite monoarticular ou oligoarticular (15).

A EULAR também recomenda que os glicocorticoides sejam utilizados como “terapia de ponte” durante o intervalo de tempo até que os csDMARDs comecem a exibir efeito. É importante que, posteriormente, haja redução rápida da dose dos glicocorticoides, com o objetivo de descontinuar seu uso em cerca de três meses. Caso o objetivo de tratamento da AR não seja mantido durante a redução gradual ou retirada do glicocorticoide, deve-se considerar a falha do esquema terapêutico, sendo recomendada sua alteração (16).

### **1.6.3 Medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs)**

Os DMARDs são definidos como os medicamentos que interferem com os sinais e sintomas da AR, melhoram a função física do indivíduo e limitam a progressão do dano articular. Esta é uma das grandes diferenças frente aos AINEs, por exemplo, que apenas melhoram os sintomas da doença, mas não previnem a progressão do dano ou o comprometimento irreversível da capacidade funcional do paciente (3). Este grupo de medicamentos se divide em subgrupos, os quais serão apresentados a seguir.

#### **1.6.3.1 DMARDs sintéticos convencionais (csDMARDs)**

Os csDMARDs são pequenas moléculas químicas, em geral administradas oralmente. Sua utilização na prática clínica já está presente há mais de 50 anos e, até hoje, possui alvos moleculares não identificados. Deste grupo, o metotrexato (MTX) é o mais importante, sendo que sua dosagem ótima para o tratamento da doença é de 25 mg por semana (porém, pacientes que não toleram esta dose devido à ocorrência de eventos adversos podem se beneficiar de esquemas terapêuticos com dosagens menores) (3). Recomenda-se que o MTX seja o csDMARD de primeira escolha, devido ao seu perfil de eficácia e segurança, à possibilidade de individualização da dose e da via de administração e ao custo relativamente baixo (15,16). Em termos de eficácia (ACR50), a monoterapia com MTX obteve resultado similar aos de monoterapia com DMARD biológicos (exceto para tocilizumabe) e, comparado aos outros csDMARDs, não há diferenças significativas na eficácia em desfechos relevantes (como ACR50, ACR70, atividade da doença, dor e capacidade funcional) (15). Os eventos adversos relacionados ao MTX são bem conhecidos e muitos deles, como náuseas, perda de cabelo, estomatite e hepatotoxicidade, podem ser prevenidos com o uso profilático de ácido fólico (3).

Em caso de contraindicação ou intolerância ao MTX, pode-se considerar o uso de sulfassalazina (2-4 g/dia) ou leflunomida (20 mg/dia) como parte da primeira estratégia de tratamento (15,16). Alguns antimaláricos, especialmente a hidroxicloroquina, também são usados como csDMARD nas estratégias de tratamento (15), porém historicamente, os estudos mostraram eficácia clínica fraca e nenhuma eficácia estrutural (16). No geral, indica-se que o tratamento da AR deve ser iniciado com csDMARD (preferencialmente, MTX), podendo ser combinado a doses baixas de glicocorticoide, pelo menor tempo possível (2).

### **1.6.3.2 DMARDs biológicos (bDMARDs)**

No geral, os bDMARDs são proteínas administradas através da via parenteral (3). Quando a meta do tratamento (remissão ou baixa atividade da doença) não é atingida com dois esquemas utilizando csDMARD e os pacientes possuem fatores prognósticos ruins, indica-se o uso de um DMARD biológico ou de um DMARD sintético alvo-específico (inibidores da JAK, apresentados com mais detalhes em um tópico separado), preferencialmente combinados com MTX ou outro csDMARD (15,16). Os medicamentos classificados como bDMARDs possuem diferentes mecanismos de ação, podendo ser divididos em: inibidores do fator de necrose tumoral (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe ou infliximabe), moduladores seletivos da coestimulação (abatacepte), inibidores do receptor de interleucina IL-6 (tocilizumabe) e anti-CD20 (rituximabe). Não existe necessariamente uma preferência de um mecanismo de ação em detrimento de outro para a escolha do primeiro bDMARD no tratamento da AR, embora o uso de anti-CD20 seja formalmente aprovado para uso apenas após falha a uma ou mais terapias com inibidor de TNF (15).

Os inibidores do TNF, assim como os inibidores de receptor de IL-6 e os inibidores da JAK, agem bloqueando a ação de citocinas pró-inflamatórias envolvidas no início e progressão da AR (1). Já o anti-CD20 (rituximabe) e o modulador seletivo de coestimulação (abatacepte) agem sobre outros eventos que levam à regulação negativa das citocinas pró-inflamatórias. O abatacepte, por exemplo, inibe a ativação de células T ao se ligar ao CD80 e CD86, impedindo a interação destes com o CD28 (que possui papel chave na ativação dessas células) e, desta forma, influenciando nos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na AR (1).

Todos os bDMARDs têm consistentemente demonstrado eficácia superior quando usados em combinação com MTX, comparado à monoterapia de MTX. Além disso, é preferível o uso de um bDMARD combinado ao MTX (ou a outro csDMARD) do que o bDMARD em monoterapia, pois a combinação pode trazer melhores resultados de

eficácia. Os bDMARDs disponíveis possuem níveis similares de segurança e efetividade em desfechos clínicos relevantes, como atividade da doença, número de articulações dolorosas ou edemaciadas, qualidade de vida, capacidade funcional do indivíduo e controle da dor (15).

### **1.6.3.3 DMARDs sintéticos alvo-específicos (tsDMARDs): inibidores da JAK**

Os DMARDs sintéticos alvo-específicos são pequenas moléculas químicas, administradas por via oral, que foram desenvolvidas para agir sobre alvos específicos, graças aos avanços da biologia molecular. Os inibidores da JAK, por exemplo, agem especificamente na via de sinalização intracelular JAK/STAT, que apresenta importante papel no processo inflamatório da AR (3).

A via de sinalização JAK/STAT constitui um sistema complexo envolvido na imuno-regulação e transdução de citocinas chaves envolvidas na imunopatogênese da artrite reumatoide (17). As Janus Quinases (JAKs) são enzimas intracelulares que possuem quatro isoformas (JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2) e estão envolvidas na via de sinalização intracelular de citocinas ou de fatores de crescimento. Após a interação destes com seus respectivos receptores de membrana, ocorre o recrutamento e ativação das JAKs, que, por sua vez, promovem a transfosforilação do receptor de citocina e consequente ligação deste com os transdutores de sinal e ativadores de transcrição (do inglês, *Signal Transducers and Activators of Transcription* - STATs). Uma vez ligadas, as proteínas STATs tornam-se substrato das JAK e a transferência do grupo fosfato entre elas origina a dimerização das STATs. As STATs dimerizadas entram no núcleo celular, onde se ligam ao DNA e ativam a transcrição de genes específicos envolvidos no controle de determinados processos celulares (18). A JAK1 é importante na sinalização de citocinas inflamatórias, enquanto a JAK2 é importante para maturação de eritrócitos e a JAK3 está relacionada à imunovigilância e função de linfócitos (19). Desta forma, o desenvolvimento de inibidores de JAK almeja a inibição específica desta via, de forma a reduzir os efeitos das citocinas no processo inflamatório desencadeado na AR (3,11).

Conforme comentado na seção anterior (1.6.3.2 *DMARDs biológicos*), quando a meta do tratamento da AR (remissão ou baixa atividade da doença) não é atingida com csDMARD e os pacientes possuem fatores prognósticos ruins, é indicado o uso de um bDMARD ou de um tsDMARD, preferencialmente combinados com MTX ou outro csDMARD em ambos casos (15,16). De acordo com a recomendação atualizada da EULAR, não há mais uma indicação preferencial de escolha de um DMARD biológico sobre um tsDMARD, uma vez que ambos possuem eficácia similares e as evidências



demonstram de forma consistente a eficácia e segurança a longo prazo do uso de inibidores de JAK (16).

O primeiro medicamento da classe de inibidores de JAK a ser aprovado no Brasil para o tratamento de artrite reumatoide foi o tofacitinibe, em 2014 (20). Em células humanas, ele inibe preferencialmente a sinalização associada à JAK 1 e JAK3, com seletividade funcional para JAK2. É indicado para o tratamento de adultos com AR ativa moderada a grave que apresentaram resposta inadequada a um ou mais DMARDs (21). Em 2018, a ANVISA aprovou o baricitinibe, um inibidor seletivo e reversível da JAK 1 e JAK2 (22). Em 2020, o upadacitinibe (23), único inibidor seletivo e reversível da JAK1, foi aprovado pela ANVISA. Ambos são também indicados para o tratamento de pacientes adultos com AR ativa moderada a grave que não responderam adequadamente ou que foram intolerantes a um ou mais DMARDs (19,24).

## 1.7 Diretrizes clínicas

### 1.7.1 Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia (15)

A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) desenvolveu em 2017 suas recomendações acerca do tratamento farmacológico de pacientes de AR. Segundo o grupo, a estratégia terapêutica deve ter como objetivo atingir remissão clínica sustentada ou, pelo menos, a baixa atividade da doença. A atividade da doença deve ser avaliada através de medidas compostas, como DAS28, SDAI e CDAI. Deve-se considerar também a diminuição absoluta da pontuação destas medidas.

A Figura 1 ilustra o algoritmo de tratamento para AR recomendado pela Sociedade Brasileira de Reumatologia. O tratamento de primeira linha deve ser iniciado com metotrexato (MTX) em monoterapia ou em combinação com outro csDMARD, em primeiro esquema terapêutico. Pacientes com contraindicação para MTX devem receber tratamento inicial com sulfassalazina ou leflunomida. Hidroxicloroquina pode ser utilizada em casos específicos. Em caso de falta de resposta clínica depois de 3 meses ou não atingimento do objetivo terapêutico (remissão ou baixa atividade de doença) dentro de 6 meses, recomenda-se o segundo esquema substituindo MTX em monoterapia por outro csDMARD, como sulfassalazina ou leflunomida, ou MTX em combinação com outro csDMARD. As combinações sugeridas são MTX + hidroxicloroquina + sulfassalazina ou MTX + leflunomida. Glicocorticoides em baixa dosagem podem ser utilizados no início do tratamento ou quando a doença piorar, porém somente durante um curto período.

O tratamento de segunda linha recomendado pela SBR deve ser iniciado no caso de ausência de resposta clínica depois de 3 meses do segundo esquema ou não atingimento do objetivo terapêutico após 6 meses. Devem ser utilizados, preferencialmente, DMARDs biológicos (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, abatacepte ou tocilizumabe), em combinação com csDMARDs (metotrexato de preferência). Alternativamente, DMARDs sintéticos alvo-específicos, como tofacitinibe, também podem ser adotados em tratamento de segunda linha, em monoterapia ou, preferencialmente, em combinação com MTX. O grupo indica que rituximabe, outro bDMARD, está aprovado para uso após falha com inibidores de TNF, mas recomenda que deva ser utilizado como primeira opção em pacientes com fator reumatoide ou anticorpo antipeptídeo citrulinado (anti-CCP) positivos, com contraindicação a outros bDMARDs ou com diagnóstico associado de linfoma.

A terceira linha de tratamento deve ser adotada em pacientes com ausência de resposta clínica após 3 meses de tratamento, ou que não atingiram remissão clínica ou baixa atividade de doença após 6 meses de tratamento com os medicamentos de segunda linha. Recomenda-se que o bDMARD utilizado na segunda linha seja substituído por outro bDMARD ou por um tsDMARD, ambos preferencialmente em combinação com MTX ou outro csDMARD. Pacientes tratados em segunda linha com um tsDMARD devem trocar o tratamento para um bDMARD na terceira linha. No momento da confecção das recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia, o tofacitinibe era o único tsDMARD disponível para o tratamento de AR, portanto, essas diretrizes não discutem a possibilidade de troca para outros tsDMARDs. A sequência do tratamento depende de cada caso em específico e da recomendação do médico.

Ainda, o grupo recomenda que a eficácia e segurança dos medicamentos sejam avaliadas periodicamente nas visitas, considerando as comorbidades do paciente, e visando a atingir o menor nível de atividade da doença (se a remissão clínica não for possível), assim como melhorar a função e qualidade de vida do paciente.



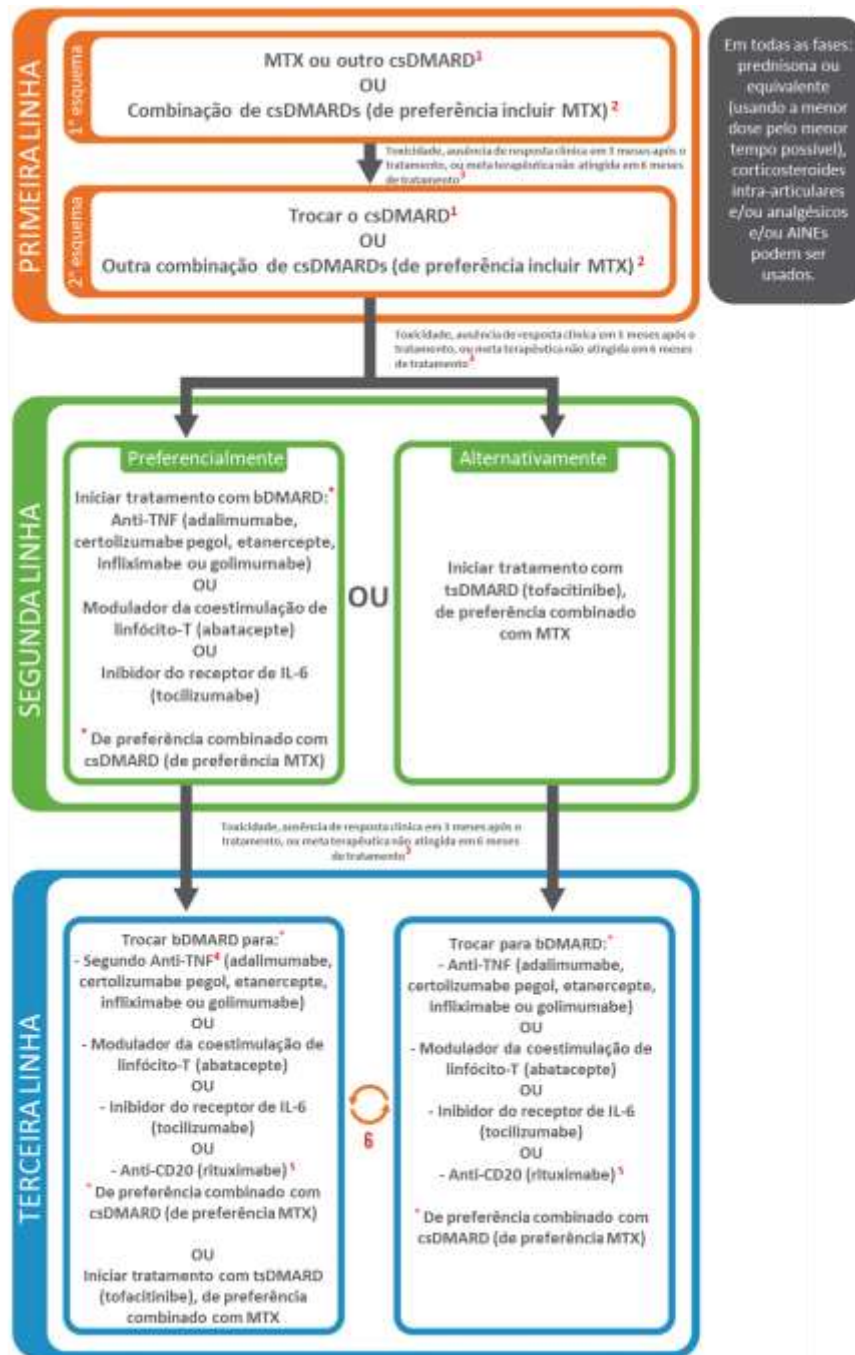


Figura 1. Recomendações da SBR para tratamento farmacológico de AR (15)

<sup>1</sup>Sulfassalazina ou leflunomida, em casos de contraindicação ao MTX. Antimaláricos (hidroxicloroquina ou cloroquina) podem ser considerados em casos de baixo potencial erosivo; <sup>2</sup>Combinações mais usadas no Brasil: MTX + antimaláricos, MTX + leflunomida (com ou sem antimaláricos), MTX + sulfassalazina (com ou sem antimaláricos); <sup>3</sup>Objetivo do tratamento é a remissão, de acordo com os critérios da ACR/EULAR, ou, quando não for possível, a baixa atividade da doença, avaliadas através de índices compostas de atividade da doença; <sup>4</sup>O uso de um terceiro anti-TNF após falha de dois anti-TNF não é recomendado; <sup>5</sup>Rituximabe no Brasil é recomendado em combinação com MTX para pacientes com baixa resposta ou intolerância a um ou mais anti-TNF; <sup>6</sup>Em caso de falha ou toxicidade ao medicamento usado em terceira linha de tratamento, o próximo passo é mudar para outro medicamento (bDMARD ou tsDMARD) com o mesmo nível de complexidade e que não tenha sido usado anteriormente.

### 1.7.2 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (5)

O PCDT da Artrite Reumatoide, do Ministério da Saúde, atualizado em novembro de 2019, recomenda que o paciente com AR deve ser acompanhado por uma equipe multidisciplinar e médico reumatologista (quando possível), bem como receber um tratamento não medicamentoso, o qual pode incluir educação do paciente e da família, terapia ocupacional, exercícios, fisioterapia, apoio psicossocial e cirurgia. No geral, o objetivo principal do tratamento para a AR é alcançar a remissão da atividade da doença, sendo aceitável a baixa atividade em casos específicos em que a remissão não for possível.

Em relação ao tratamento medicamentoso, este documento recomenda a inclusão de AINEs, glicocorticoides, DMARDs (sintéticos e biológicos) e imunossuppressores. Os tratamentos devem seguir etapas e linhas terapêuticas preconizadas, as quais são ilustradas na Figura 2 e descritas em seguida.

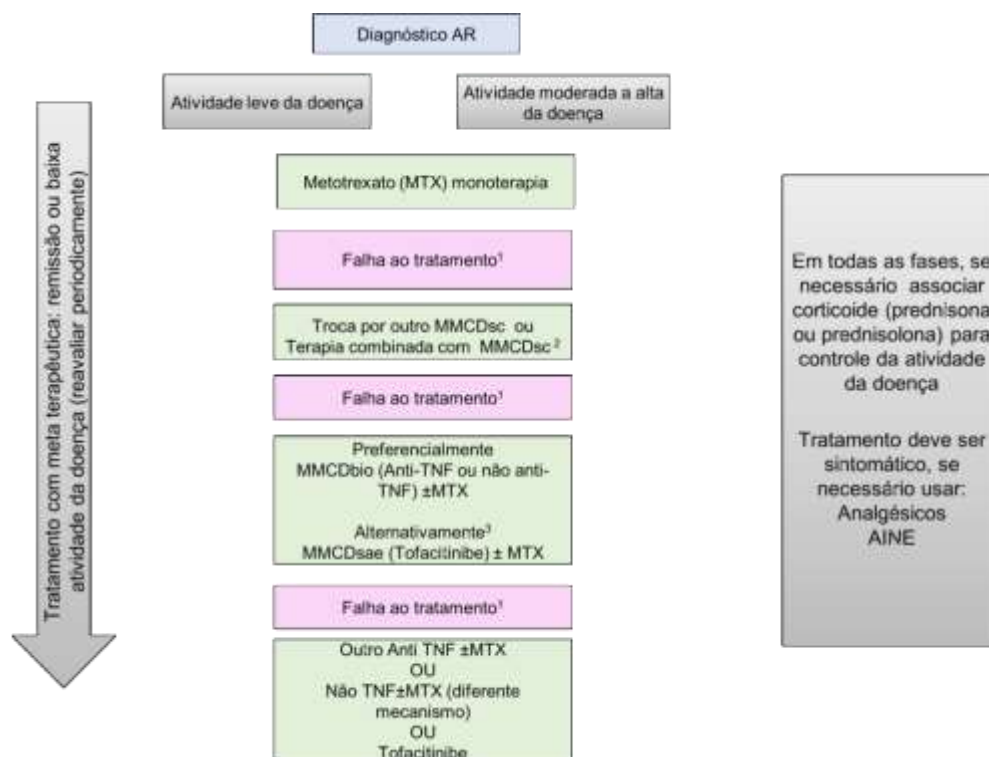


Figura 2. Algoritmo de decisão terapêutica para tratamento de AR, segundo PCDT (5)

<sup>1</sup> A falha ao tratamento pode se dar por eventos adversos ou ausência de eficácia (não atingimento de meta terapêutica). Para avaliar a eficácia, deve aguardar pelo menos 3 meses de tratamento com esquema vigente, não devendo ser trocada de linha terapêutica em intervalo de tempo inferior; <sup>2</sup> Considerar substituição do uso de MTX injetável ou outras combinações de terapias duplas ou triplas. Considerar MTX injetável, leflunomida, terapia dupla ou tripla, sem MTX oral; <sup>3</sup> Em casos selecionados, como na impossibilidade de aplicação ou armazenamento adequado de bDMARD, o tofacitinibe pode ser usado como segunda linha, na falha do tratamento com csDMARD.

- **PRIMEIRA ETAPA – csDMARDs (MTX, leflunomida, sulfassalazina e hidroxiclороquina):**

1ª linha:

- MTX: primeira escolha terapêutica;
- Leflunomida ou sulfassalazina: na impossibilidade de uso do MTX por toxicidade;
- Terapia isolada com hidroxiclороquina é pouco efetiva.

2ª linha: para falha da monoterapia inicial (persistência da atividade da doença após 3 meses de tratamento otimizado - dose máxima tolerada e adesão adequada - do medicamento utilizado na 1ª linha)

- Combinação dupla ou tripla de csDMARDs: comumente, MTX ou leflunomida + hidroxiclороquina ou sulfassalazina.

- **SEGUNDA ETAPA – bDMARDs (abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe, tocilizumabe) ou tofacitinibe:**

- Após o uso de, pelo menos, dois esquemas terapêuticos na primeira etapa (no mínimo, 3 meses cada) e com persistência da atividade da doença;
- O bDMARD deve ser usado em associação com MTX, exceto em contra-indicações (nestes casos, considerar associação com leflunomida ou sulfassalazina);
- A escolha de rituximabe deve ser reservada para os indivíduos com contra-indicação absoluta a todos os outros bDMARDs;
- Os medicamentos do grupo de bDMARDs apresentam perfil de eficácia e segurança semelhantes.

- **TERCEIRA ETAPA – bDMARDs (abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe, tocilizumabe) ou tofacitinibe:**

- Após 3 meses (no mínimo) da segunda etapa e havendo persistência da atividade da doença ou toxicidade inaceitável ao medicamento, pode-se prescrever outro bDMARD ou tofacitinibe, desde que o medicamento selecionado não tenha sido utilizado anteriormente;
- Quando possível, realizar associação ao csDMARD (preferencialmente, com MTX).

- **Tratamento sintomático:**

- Em qualquer uma das etapas e linhas terapêuticas, pode-se prescrever o uso de AINEs e glicocorticoides para o controle sintomático da AR; no entanto, deve-se objetivar a menor dose e o menor tempo possível;
- *Pacientes com AR de início recente e de atividade moderada ou alta:* AINEs e glicocorticoides em baixas doses ( $\leq 10$  mg/dia), por curto período de tempo (< 3 meses).

Além destas recomendações, o PCDT traz as indicações dos esquemas posológicos envolvendo tais medicamentos. Pode-se observar:

- **MTX:** via oral (VO) ou via intramuscular (IM), 7,5-25 mg, 1x/semana;
- **Hidroxicloroquina:** VO, 400 mg, 1x/dia;
- **Sulfassalazina:** VO, 500 mg, 1-3 g/dia;
- **Leflunomida:** VO, 20 mg, 1x/dia;
- **Tofacitinibe:** VO, 5 mg, 2x/dia;
- **Adalimumabe:** via subcutânea (SC), 40 mg a cada 2 semanas;
- **Certolizumabe pegol:** via SC, 400 mg nas semanas 0, 2 e 4; após manter 200 mg a cada 2 semanas ou 400 mg a cada 4 semanas;
- **Etanercepte:** via SC, 50 mg, 1x/semana;
- **Golimumabe:** via SC, 50 mg, 1x a cada 4 semanas;
- **Infliximabe:** via intravenosa (IV), 3 mg/Kg/dose nas semanas 0, 2 e 6; após manter a mesma dose a cada 8 semanas;
- **Rituximabe:** via IV, 1.000 mg nos dias 0 e 14; após, a cada 6 ou mais meses;
- **Tocilizumabe:** via IV, 8 mg/Kg/dose (dose máxima: 800 mg), 1x a cada 4 semanas;
- **Abatacepte:** via IV: 500 mg (pacientes < 60 Kg), 750 mg (60-100 Kg) e 1.000 mg (> 100 Kg) nas semanas 0, 2 e 4; depois, manter mesma dose, 1x a cada 4 semanas. SC: 125 mg, 1x/semana;
- **Azatioprina:** VO, iniciar com 1 mg/Kg/dia, 1-2x/dia, e, em caso de não resposta, aumentar 0,5 mg/Kg/dia a cada mês até 2,5 g/Kg/dia (dose máxima);
- **Ciclofosfamida:** IV, 600 mg/m<sup>2</sup> em pulsoterapia mensal, por 3-6 meses;

- **Ciclosporina:** VO, iniciar com 2,5 mg/Kg/dia em duas administrações e aumentar de 0,5 a 0,75 mg/Kg/dia a cada 2 ou 3 meses. Em caso de falha terapêutica, aumentar até 4 mg/Kg/dia;
- **Prednisona:** VO, alta dose: > 10 mg/dia; baixa dose: ≤ 10 mg/dia;
- **Prednisolona:** VO, solução oral de 1 e 3 mg/mL;
- **AINE (naproxeno):** VO, 500-1.000 mg/dia, 2x/dia (usar a menor dose pelo menor tempo possível);
- **AINE (ibuprofeno):** VO, 600-2.700 mg/dia, 3x/dia.

### 1.7.3 *European League Against Rheumatism (EULAR)*

As recomendações da *European League Against Rheumatism (EULAR)* sobre o manejo da AR com DMARDs sintéticos e biológicos foram recentemente atualizadas (16).

As mesmas serão apresentadas a seguir:

- A terapia com DMARDs deve ser iniciada o mais breve possível assim que o diagnóstico da AR estiver estabelecido;
- O objetivo do tratamento deve ser atingir uma meta da remissão sustentada da doença ou sua atividade mais baixa;
- O monitoramento deve ser frequente na doença ativa (a cada 1-3 meses). Se não houver melhora, no máximo, em 3 meses após o início da terapia, ou se a meta não for atingida em 6 meses, a terapia deve ser ajustada;
- MTX deve ser parte da primeira estratégia de tratamento;
- Para pacientes com contraindicação ao MTX (ou intolerância precoce), leflunomida ou sulfasalazina devem ser consideradas como parte da primeira estratégia de tratamento;
- Glicocorticoides (a curto prazo) devem ser considerados no início ou em alteração dos csDMARDs, em diferentes regimes de doses e vias de administração. No entanto, devem ter suas dosagens diminuídas o mais rápido possível (se clinicamente possível);
- Se o objetivo do tratamento não é alcançado com a primeira estratégia de csDMARD, na ausência de fatores prognósticos ruins (doença com atividade persistentemente moderada ou alta, apesar da terapia com csDMARD; altos níveis de reagentes de fase aguda; alta contagem de articulações edemaciadas; presença de fator reumatoide e anticorpo

antipeptídeo citrulinado, especialmente em altos níveis; presença de erosões precoces; falha de dois ou mais csDMARDs), outros csDMARDs devem ser considerados;

- Se o objetivo do tratamento não é alcançado com a primeira estratégia de csDMARD, e com a presença de fatores prognósticos ruins (mencionados anteriormente), um bDMARD (abatacepte, rituximabe, tocilizumabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe) ou um inibidor da JAK (DMARD sintético alvo-específico) deve ser adicionado;
- bDMARDs e inibidores da JAK devem ser combinados com um csDMARD; nos pacientes que há contra-indicação ou não podem fazer uso de csDMARD, inibidor da IL-6 e inibidores da JAK podem ter algumas vantagens quando comparados com outros bDMARDs;
- Se um bDMARD ou inibidor da JAK apresentar falha, deve ser considerado um outro tratamento com tais classes farmacológicas. Se a terapia com o inibidor de TNF falhou, o paciente deve receber um agente com outro mecanismo de ação ou um segundo inibidor de TNF;
- Se o paciente estiver em remissão persistente após a retirada de glicocorticoides, pode-se considerar a redução gradual de bDMARDs ou inibidores da JAK, especialmente se o tratamento for combinado com csDMARD;
- Se o paciente estiver em remissão persistente, a redução gradual do csDMARD pode ser considerada.

O algoritmo de tratamento proposto pela EULAR é ilustrado na Figura 3.

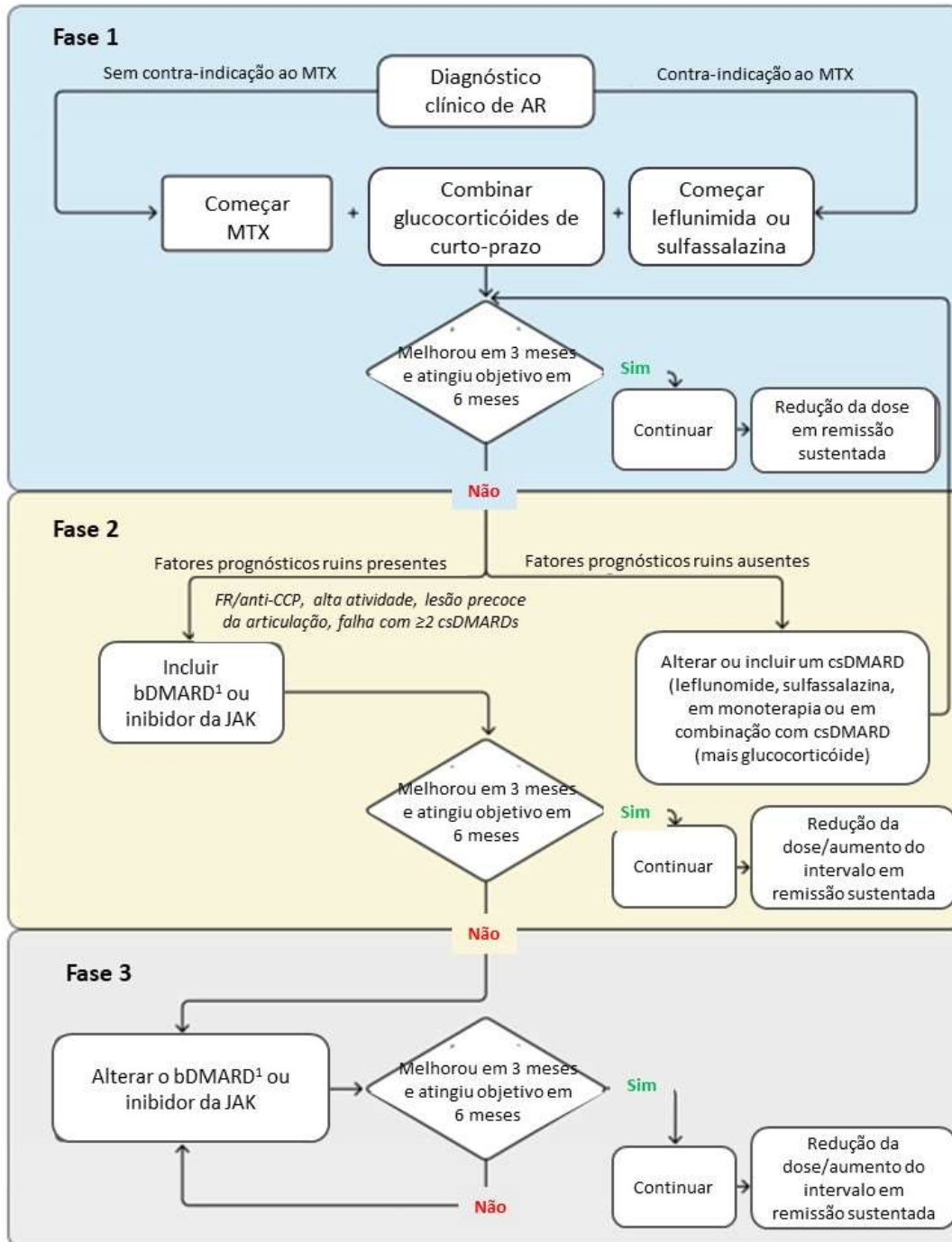


Figura 3. Algoritmo de tratamento de AR, segundo EULAR (16).

<sup>1</sup> bDMARD: adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, abatacepte, tocilizumabe ou rituximabe (sob determinadas condições). Legenda: FR = fator reumatoide, AR = artrite reumatoide, csDMARD = DMARD sintético convencional, bDMARD = DMARD biológico



### 1.7.4 American College of Rheumatology (ACR) (25)

Nos EUA, o Colégio Americano de Reumatologia (do inglês, *American College of Rheumatology* – ACR) publicou em 2015 as diretrizes para o tratamento da AR. Pelo fato do medicamento Rinvoq® (upadacitinibe) ter sido aprovado somente em 2019 pela *Food & Drug Administration* (FDA), o mesmo não consta na diretriz apresentada a seguir.

A Figura 4 mostra o algoritmo de tratamento de AR proposto pela ACR em pacientes com doença inicial (duração da doença < 6 meses). Já a Figura 5 exibe o algoritmo de tratamento de AR em pacientes com a doença estabelecida (duração da doença > 6 meses). Segundo o grupo, o objetivo da estratégia terapêutica deve ser atingir remissão clínica. Quando não possível, almeja-se atingir baixa atividade da doença.

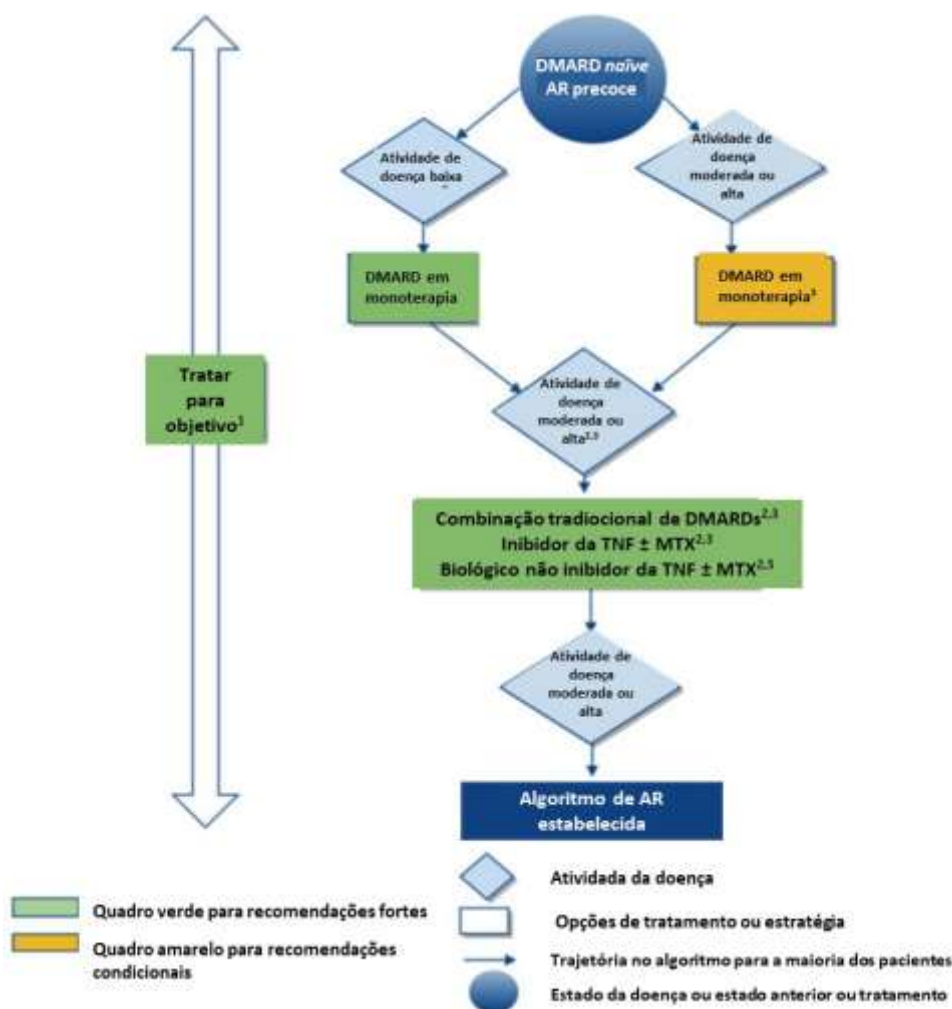


Figura 4. Algoritmo de tratamento para AR inicial, segundo a ACR (25).

<sup>1</sup>Objetivo: remissão clínica ou baixa atividade da doença; <sup>2</sup>Considerar adição de glicocorticoides em pequena dose em pacientes com atividades da doença alta ou moderada; <sup>3</sup>Considerar uso de glicocorticoides por menos de 3 meses em caso de piora na atividade da doença.



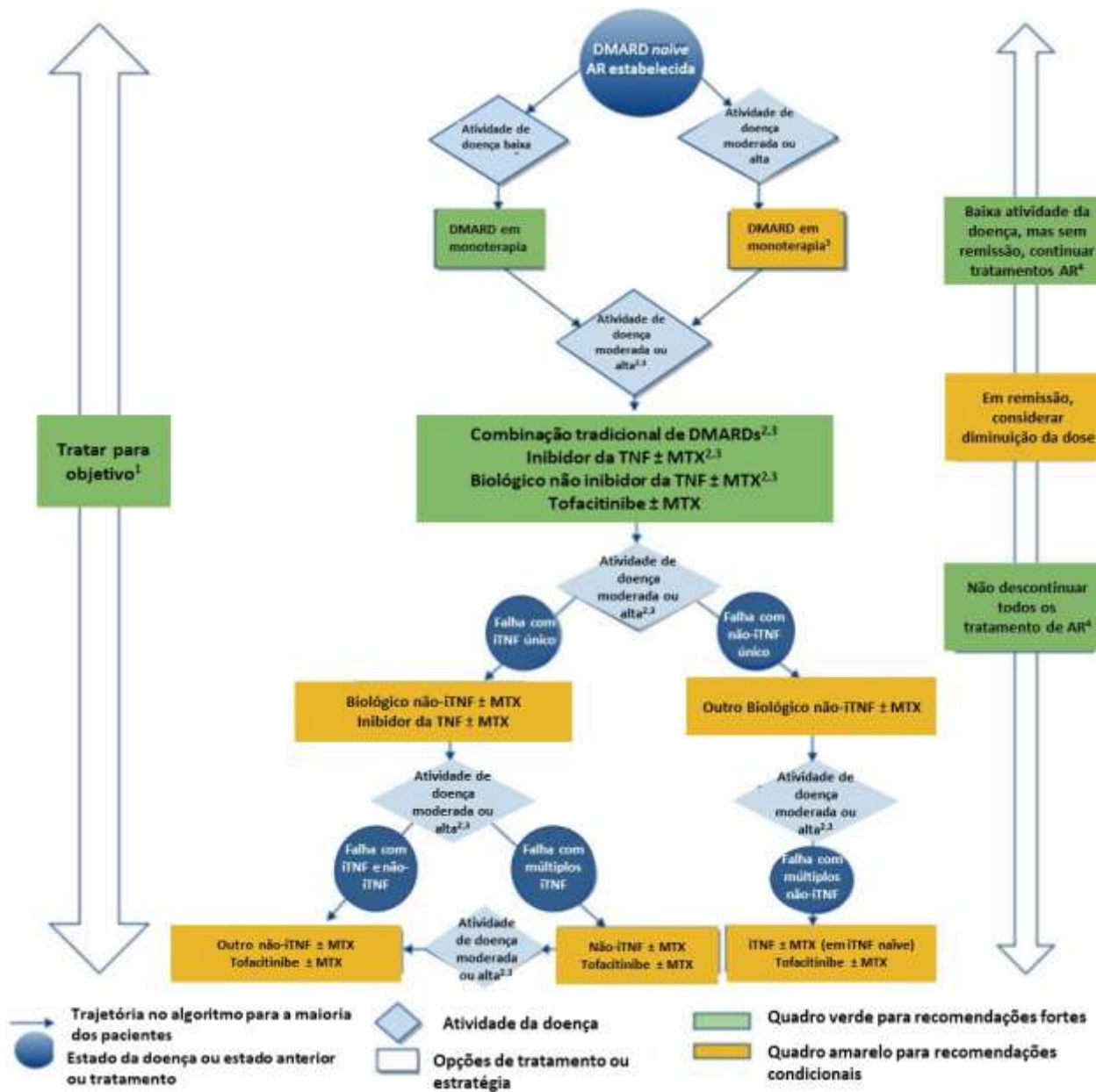


Figura 5. Algoritmo de tratamento para AR estabelecida, segundo a ACR (25).

<sup>1</sup>Objetivo: remissão clínica ou baixa atividade da doença; <sup>2</sup>Considerar adição de glicocorticoides em pequena dose em pacientes com atividades da doença alta ou moderada; <sup>3</sup>Considerar uso de glicocorticoides por menos de 3 meses em caso de piora na atividade da doença; <sup>4</sup>Considerar diminuição da dose ou da frequência. A descontinuação da terapia dos pacientes com a doença em remissão é fortemente contraindicada.

### 1.8 Carga da doença

A artrite reumatoide é uma doença crônica de carga relevante, tanto na perspectiva individual quanto societal. Há um importante impacto socioeconômico, em

decorrência dos altos custos médicos diretos e do comprometimento da capacidade funcional do indivíduo acometido pela doença, o que leva à limitações na sua participação social e redução da capacidade laboral (2,26).

A artrite reumatoide possui impactos negativos na qualidade de vida do paciente. (26). Caso a AR não seja tratada adequadamente, a longo prazo, o acúmulo progressivo e irreversível dos danos articulares leva à perda de capacidade funcional e ao comprometimento permanente da função física (3,26). Além disso, os pacientes com AR podem ser acometidos por múltiplas comorbidades, principalmente doenças cardiovasculares, depressão, ulcerações gastrointestinais e cânceres (3,26). Caso não sejam manejadas de maneira eficaz, essas condições podem afetar significativamente as atividades diárias e capacidade laboral dos pacientes, além de estarem associadas a um risco aumentado de mortalidade (27). O impacto da AR na qualidade de vida dos pacientes foi avaliado por uma revisão sistemática de estudos utilizando a ferramenta Short Form-36 (SF-36). Concluiu-se que a qualidade de vida, associada a todos os domínios físicos e mentais avaliados pela ferramenta, era reduzida na população com AR, em comparação à população saudável nos Estados Unidos e Reino Unido. Observou-se também que a redução na qualidade de vida para pacientes com AR foi mais pronunciada nos aspectos físicos (desempenho e função física, dor corporal, e saúde global) do que nos aspectos mentais (vitalidade, função social, função emocional, e saúde mental) (28).

A carga de uma doença pode ser mensurada por meio do indicador “anos de vida ajustados por incapacidade” (do inglês, *disability-adjusted life years*, ou DALYs), proposto pela Organização Mundial da Saúde em 1990. Este indicador integra conceitos de mortalidade e morbidade, sendo derivado da soma dos anos de vida vividos com incapacidade e anos de vida perdidos por mortes prematuras. Estima-se que, em 2017, globalmente, cerca de 3,4 milhões de DALYs eram associados à AR. Em análise longitudinal, durante o período de 1990-2017, a taxa bruta do DALY aumentou em 25% (29).

Além dos impactos sociais relacionados ao indivíduo, a AR é associada a importantes impactos financeiros. No Brasil, por exemplo, um estudo analisou os custos e a utilização de recursos em pacientes (n = 100) com AR, os quais foram acompanhados em um serviço público de saúde considerado um centro de referência para doenças reumáticas no país. Constatou-se um custo total médio anual para a sociedade de cerca de US\$ 424,14 por paciente (30)

Além dos custos diretos, são relevantes os custos indiretos relacionados à doença. Pacientes com AR apresentam um risco aumentado para desfechos negativos no trabalho, incluindo presenteísmo, absenteísmo e eventual incapacidade ou

desemprego (31). Estima-se que cerca de 75% dos custos relacionados à AR sejam decorrentes de perdas na produtividade (26). Cerca de 37% dos pacientes empregados reportam incapacidade no trabalho devido à doença e cerca de 30 a 40% param de trabalhar prematuramente. Caso a AR não seja tratada de modo adequado, 40% dos pacientes serão incapazes de trabalhar em 10 anos após o início da doença (3,26). Um estudo analisou os custos indiretos da AR entre pacientes brasileiros (n=192), sendo que no momento da entrevista, 24,5% haviam se aposentado precocemente por causa da doença, 32,3% estavam de licença médica e 43,2% estavam trabalhando. Além deste impacto social, os custos indiretos estimados para esta população foram de mais de US\$ 466.100,00 (ou cerca de US\$ 2.423,00 por paciente por ano) (32).

Por fim, ressalta-se que o declínio da qualidade de vida e perda de produtividade no trabalho possuem relação direta com a intensificação da atividade da doença. Conforme observado em um estudo multicêntrico que acompanhou 290 pacientes com AR durante um ano em quatro países da América Latina, incluindo o Brasil, a atividade da doença impacta estes aspectos da vida do paciente por conta da progressão do dano articular e perda de função física da AR, que parecem ser fatores prognósticos na capacidade de se manter ou conseguir um bom trabalho (33). Outro estudo observou que pacientes em remissão apresentam melhor função física, qualidade de vida e maior produtividade, além de menores custos diretos e indiretos associados, do que pacientes com maiores níveis de atividade da doença(34). Além da limitação funcional, observou-se uma correlação entre a atividade da doença e a frequência de cirurgias ortopédicas intermediárias e grandes (desfecho intermediário que caracteriza falha do tratamento), havendo menor incidência desses eventos entre pacientes em remissão (35). Todos estes achados corroboram a preocupação expressa pelas metas de tratamento da AR propostas pela SBR, EULAR e ACR, que consistem em alcançar a remissão clínica sustentada ou baixa atividade da doença. Uma vez que a AR não tem cura, é necessário que o seu tratamento tenha foco em alcançar tais objetivos o quanto antes, evitando que a atividade da doença impacte e imponha maiores limitações à vida profissional e pessoal dos pacientes (33,35).

### **1.9 Necessidades não atendidas**

O tratamento e manejo da artrite reumatoide passaram por grandes avanços nas últimas décadas, com a ampliação da oferta de agentes terapêuticos que agem por diferentes mecanismos de ação.

Como mencionado anteriormente, a SBR e EULAR recomendam que a meta do tratamento da AR seja o alcance da remissão clínica sustentada, ou alternativamente, a

baixa atividade da doença em todos os pacientes (15,16). No entanto, 20 a 40% dos pacientes alcançam de fato a remissão clínica sustentada quando tratados com bDMARDs e/ou csDMARD, incluindo MTX (36), e apenas 16% dos pacientes tratados com bDMARD alcançam remissão clínica nos primeiros seis meses de terapia (37). Grande parte dos pacientes apresenta exacerbação da doença após a interrupção do tratamento ou redução da dose (38). Um estudo de mundo real recente apontou que aproximadamente 20% dos pacientes com AR tratados com csDMARDs ou bDMARDs nunca alcançaram baixa atividade da doença, e que parte desses pacientes poderiam ser atendidos com inibidores de JAK (39). Em suma, existe uma proporção considerável de pacientes com necessidades terapêuticas não atendidas, pois não atingem a resposta desejada com os tratamentos disponíveis, e que continuam a lidar com os impactos da doença ativa em suas vidas, tanto no aspecto pessoal como profissional. A intensificação da atividade da doença leva ao declínio da qualidade de vida e à perda de produtividade no trabalho, o que incorre também em impacto socioeconômico relevante (33).

Adicionalmente, dados da literatura reportam que, apesar dos tratamentos recebidos, os pacientes de AR ainda lidam com o controle insatisfatório de domínios que consideram importantes, pois experimentam níveis de dor intoleráveis e não estão satisfeitos com seus resultados de função física e função mental. Além disso, muitos apresentam níveis elevados de fadiga, o que contribui para uma menor qualidade de vida, por estar relacionada com outras limitações como dor, depressão e problemas físicos (27). Para os pacientes com AR, é importante ter autonomia e capacidade para realizar atividades cotidianas e, desta forma, consideram crítico que o tratamento traga melhorias na mobilidade e atenuação da dor e fadiga (27). Além disso, foi verificada uma forte correlação entre severidade da fadiga e a atividade da doença moderada a grave (27), ressaltando-se a importância de se alcançar remissão clínica ou baixa atividade da doença com o tratamento.

Outra questão a ser considerada é a via de administração, pois ela exerce papel importante no processo de adesão ao tratamento e, conseqüentemente, no controle da atividade da doença. Em geral, os DMARDs biológicos são administrados por via intravenosa ou subcutânea. O medo da injeção e a fobia de agulha, junto com a falta de conhecimento sobre o gerenciamento da dor no momento da injeção, são fatores que podem atrapalhar a administração dos medicamentos biológicos, impactando na adesão ao tratamento e nos resultados terapêuticos obtidos (40). Os pacientes com AR reportam preferência por medicamentos de administração oral, enquanto a utilização de medicamentos por via IV é fortemente rejeitada. Além disso, detectou-se uma preferência deste grupo populacional para terapias sem combinação com MTX. Desta forma, o estudo

também aponta a necessidade de considerar futuras opções de tratamento em monoterapia para a AR, preferencialmente por via oral (41).

Por fim, deve-se considerar que o manejo da AR requer ampla oferta de opções de tratamento. Um dos princípios preconizados pela EULAR é que o paciente tenha acesso a diferentes agentes terapêuticos, com mecanismos de ação diversos, de forma a endereçar toda a heterogeneidade da artrite reumatoide (16) e, assim, garantir opções terapêuticas efetivas para todos os pacientes. Neste cenário, os inibidores de JAK têm sido propostos como alternativas importantes às terapias biológicas já existentes, com comprovado perfil de eficácia e segurança (16).

Diante do cenário apresentado, considera-se que a introdução do upadacitinibe, um inibidor da via JAK/STAT, como nova opção de tratamento da AR amplia o leque de alternativas terapêuticas disponíveis aos pacientes, preenchendo necessidades não atendidas no tratamento da doença. Além da administração oral conveniente, o upadacitinibe em combinação com csDMARD ou em monoterapia tem mostrado resultados positivos em pacientes com AR ativa moderada a grave e com respostas inadequadas a tratamentos prévios com csDMARDS. Em um estudo clínico de comparação direta com o adalimumabe, uma proporção significativamente maior de pacientes em tratamento com upadacitinibe alcançou remissão clínica (mensurada por escores como DAS28-PCR, CDAI e remissão-booleana). Upadacitinibe demonstrou superioridade estatística em relação ao adalimumabe para ACR 50, melhoria da dor e melhoria na capacidade funcional mensurada pelo escore HAQ DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*), além de promover melhoras significativas em desfechos relacionados à qualidade de vida, fadiga e rigidez matinal (42). Desta forma, além de contribuir para preencher diversas necessidades não atendidas, como por exemplo, relacionadas ao controle de sinais e sintomas que impactam na qualidade de vida do paciente, o tratamento com upadacitinibe entrega resultados significativos para o controle da atividade da doença e o alcance da remissão clínica, trazendo um ganho terapêutico essencial para que o tratamento da AR alcance seu principal objetivo.

## 2. Tecnologia Proposta

Rinvoq® (upadacitinibe) é um inibidor seletivo e reversível de JAK, que se apresenta sob a forma farmacêutica de comprimidos de liberação prolongada (19).

Cada embalagem de Rinvoq® (upadacitinibe) contém 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada contendo 15 mg de upadacitinibe (19).

### **2.1. Indicação**

Rinvoq® (upadacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que não responderam adequadamente ou que foram intolerantes a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença (DMARD). Pode ser utilizado em monoterapia ou em combinação com metotrexato ou com outros medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (csDMARD) (19).

### **2.2. Posologia e modo de administração**

Rinvoq® (upadacitinibe) deve ser administrado por via oral, com ou sem alimento, e seu uso deve ser continuado durante o tempo definido pelo médico (19).

A dose recomendada de Rinvoq® (upadacitinibe) é de 15 mg uma vez ao dia, sendo que a dose máxima não deve exceder 15mg/dia. O medicamento pode ser utilizado como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outro csDMARD (19).

Não há dados disponíveis de eficácia e segurança de upadacitinibe em crianças e adolescentes de 0 a menores que 18 anos de idade. Não é necessário ajuste de dose para população idosa, ou para pacientes com comprometimento renal leve, moderado ou grave. Na população com comprometimento hepático leve ou moderado também não é necessário o ajuste de dose; upadacitinibe não é recomendado para pacientes com comprometimento hepático grave (19).

### **2.3. Farmacodinâmica, farmacocinética**

O upadacitinibe é um inibidor seletivo e reversível da JAK1 e sua estrutura química é apresentada na Figura 6.



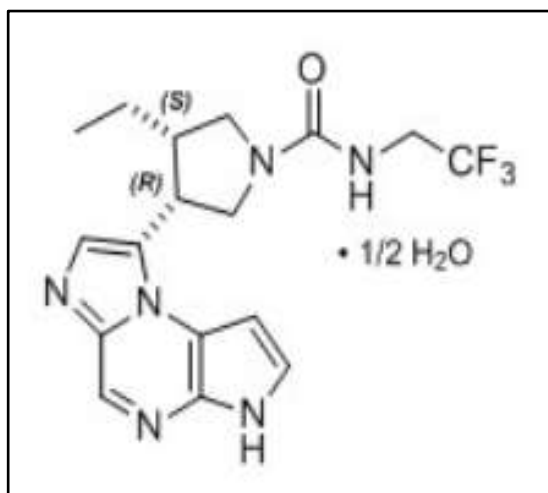


Figura 6. Estrutura química do upadacitinibe (Rinvoq®). Fonte: Bula do Rinvoq®.(19)

Conforme mencionado, o upadacitinibe interfere na via de sinalização JAK/STAT, um sistema complexo envolvido na imuno-regulação e transdução de citocinas chaves envolvidas na imunopatogênese da artrite reumatoide (17). As Janus Quinases (JAKs) são enzimas intracelulares que transmitem sinais de citocinas ou de fatores de crescimento envolvidos em uma ampla gama de processos celulares, incluindo respostas inflamatórias, hematopoese e vigilância imunológica. A família JAK possui quatro isoformas JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2, que sinalizam a fosforilação e ativação de transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STATs). As STATs ativadas, por sua vez, modulam a expressão gênica e função celular. A JAK1 é importante na sinalização de citocinas inflamatórias, enquanto a JAK2 é importante para maturação de eritrócitos e a JAK3 está relacionada à imunovigilância e função de linfócitos (19).

Por conta de seu papel imunomodulador, a via JAK/STAT é o alvo de inibição dos agentes terapêuticos orais que estão iniciando uma nova era no tratamento da AR, os inibidores da JAK (17).

O upadacitinibe inibe de modo mais potente a JAK1, em comparação a JAK2 e JAK3. Em ensaios de potência celular que se correlacionam com respostas farmacodinâmicas in vivo, o upadacitinibe demonstrou 50–70 vezes maior seletividade para JAK1 em relação a JAK2 e >100 vezes para JAK1 em relação a JAK3 (19).

Em termos farmacocinéticos, após a administração oral de Rinvoq® na formulação de liberação prolongada, o upadacitinibe é absorvido em um T<sub>máx.</sub> (mediana) de 2 a 4 horas. Em termos de distribuição, observa-se que 52% do princípio ativo se liga às proteínas plasmáticas. A metabolização é feita, principalmente, pela CYP3A4, ocorrendo uma pequena contribuição da CYP2D6. Não há produção de metabólitos

ativos. Por fim, a eliminação ocorre principalmente através da urina (24%) e fezes (38%). O tempo de meia-vida do medicamento varia de 9 a 14 horas (19).

#### 2.4. Contraindicações

Conforme descrito em bula, Rinvoq® (upadacitinibe) não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática grave. Recomenda-se também que não seja iniciado em pacientes com contagem absoluta de linfócitos menor que 500 células/mm<sup>3</sup>, contagem absoluta de neutrófilos menor que 1.000 células/mm<sup>3</sup> ou que possuam níveis de hemoglobina menores que 8 g/dL (19).

#### 2.5. Preço Proposto para Incorporação

O preço proposto para incorporação da apresentação de upadacitinibe 15 mg com 30 comprimidos é de R\$ 900,00, equivalente a R\$ 30,00 por comprimido. Este preço considera a desoneração de impostos (0% de PIS/COFINS e 0% de ICMS), assumindo que o medicamento será isento de ICMS e também enquadrado em lista positiva, ou seja, desonerado de PIS/COFINS, assim como outros medicamentos para esta indicação. Um comparativo entre o preço proposto e o preço máximo de venda ao governo (PMVG) para upadacitinibe está apresentado na Tabela 2.

Com o preço proposto, o custo anual de tratamento com upadacitinibe fica inferior ao de baricitinibe, opção terapêutica incorporada atualmente para a mesma indicação e com perfil de eficácia e segurança similar, conforme discutido nas próximas seções (43), além de ser inferior ao de adalimumabe, *versus* o qual upadacitinibe demonstrou superioridade clínica, conforme será visto mais adiante no presente dossiê.

**Tabela 2. Comparativo entre o preço proposto para incorporação de upadacitinibe e o PMVG disponibilizado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)**

<b>Apresentação</b>	<b>Preço proposto para incorporação</b>	<b>Preço máximo de venda ao governo (PMVG) – sem impostos*</b>
30 comprimidos de 15 mg de upadacitinibe	R\$ 900,00	R\$ 2526,93

\* LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS, Secretaria Executiva CMED, 06/A2020.



### 3. Tecnologias alternativas

As diretrizes clínicas da EULAR recomendam a utilização de upadacitinibe, assim como outros tsDMARDs e bDMARDs, no tratamento de pacientes com artrite reumatoide que não obtiveram resposta terapêutica a pelo menos dois esquemas utilizando csDMARDs (primeira etapa de tratamento) (16). Conforme disposto em bula, Rinvoq® (upadacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com AR ativa moderada a grave que não responderam adequadamente ou que foram intolerantes a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença (DMARD) (19).

No SUS, conforme disposto no PCDT de AR vigente (5), as opções terapêuticas disponíveis para esta linha de tratamento incluem bDMARDs ou tofacitinibe. Recentemente, a CONITEC também incorporou o baricitinibe como opção de tratamento para esta indicação (43). Abaixo, estão descritos em detalhes os medicamentos disponibilizados pelo SUS na mesma linha de tratamento proposta para upadacitinibe.

#### **DMARDs biológicos**

Os bDMARDs devem ser usados em combinação com um csDMARD (de preferência, MTX). Dentre os biológicos, podem ser usados inibidores de fator de necrose tumoral, nomeadamente: adalimumabe (solução injetável de 40 mg), certolizumabe pegol (solução injetável de 200 mg), etanercepte (solução injetável de 25 e 50 mg), infliximabe (pó para solução injetável de 100 mg/10mL) e golimumabe (solução injetável de 50 mg) (5).

Dentre os biológicos não inibidores de TNF, podem ser usados: abatacepte (pó para solução injetável de 250 mg; ou solução injetável de 125 mg/mL), rituximabe (solução injetável de 10 mg/mL, em frasco com 50 mL) e tocilizumabe (solução injetável de 20 mg/mL, em frasco com 4 mL) (5).

#### **Inibidores de JAK (DMARDs sintéticos alvo-específicos, tsDMARDs)**

Os inibidores de JAK, diferentemente dos csDMARDs, possuem um alvo específico, desta forma, constituindo um mecanismo de ação novo para o tratamento da AR. Atualmente, os inibidores de JAK disponíveis no SUS são tofacitinibe (comprimido de 5 mg) (5) e, mais recentemente, baricitinibe (comprimido de 4 mg) (43).

O tofacitinibe é um inibidor seletivo da família das JAK quinases, inibindo preferencialmente a sinalização associada à JAK 1 e JAK 3, e com seletividade funcional para a sinalização associada à JAK 2. Sua administração é oral, porém, com posologia duas vezes ao dia (21).

O baricitinibe é um inibidor seletivo e reversível de JAK 1 e JAK 2. Sua administração também ocorre por via oral, apenas uma vez ao dia (24).

Ambos tem como vantagens a possibilidade de ser usado por via oral e não precisarem de refrigeração para armazenamento (5).

Desta forma, de acordo com o exposto, os bDMARDs e os tsDMARDs supracitados e disponíveis no SUS para esta indicação foram considerados como os comparadores para upadacitinibe, para realização da revisão sistemática que consta no parecer técnico-científico, descritos nas próximas seções.

## 4. Evidências científicas

### 4.1. Pergunta de pesquisa (PICOS)

O presente documento foi desenvolvido de acordo com as recomendações estabelecidas pelo Ministério da Saúde (44–47). Para a revisão sistemática (RS), a pergunta de pesquisa foi estruturada no formato do acrônimo PICOS, apresentado a seguir:

<b>P</b>	População	Pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais tratamentos prévios com csDMARD ou bDMARD
<b>I</b>	Intervenção	Upadacitinibe (Rinvoq®)
<b>C</b>	Comparadores	bDMARDs (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe, abatacepte, rituximabe e tocilizumabe) e tsDMARDs (tofacitinibe e baricitinibe) associados a csDMARDs (preferencialmente MTX)
<b>O</b>	Desfechos	Desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade (conforme especificados a seguir)
<b>S</b>	Desenho de estudo	Ensaio clínico randomizado, estudos observacionais, estudos econômicos e revisões sistemáticas (com ou sem metanálises)

csDMARDs: medicamentos modificadores do curso doença sintéticos convencionais; bDMARDs: medicamentos modificadores do curso doença biológicos; tsDMARDs: medicamentos modificadores do curso doença sintéticos alvo-específicos; MTX: metotrexato.

**Pergunta:** “Upadacitinibe é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais tratamentos prévios com csDMARD ou bDMARD em comparação à utilização de um DMARD biológico, associado a MTX (ou outro csDMARD), ou à utilização de inibidores de JAK (tofacitinibe e baricitinibe)?”

### 4.2. Critérios de elegibilidade

Esse documento considerou ensaios clínicos randomizados (ECRs), estudos observacionais, estudos econômicos e revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, envolvendo pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave que foram tratados com upadacitinibe após resposta inadequada a pelo menos dois esquemas terapêuticos com DMARDs sintéticos convencionais. Os comparadores considerados foram:

bDMARDs e tsDMARDs associados a csDMARDs (preferencialmente MTX). Os estudos foram selecionados independentemente do ano de publicação e não houve exclusão por idioma. Foram excluídos resumos de congresso, estudos que avaliaram diversos medicamentos biológicos com um único grupo de pacientes, ou aqueles estudos que agruparam pacientes com diferentes condições reumáticas.

Os desfechos clínicos de interesse são aqueles relacionados com a eficácia:

- Proporção de pacientes que atingiram remissão clínica, caracterizada por DAS28-PCR menor que 2,6, ou baixa atividade de doença, caracterizada por DAS28-PCR  $\leq 3,2$ .
- Proporção de pacientes que atingiram ACR20, ACR50, ACR70 (*American College of Rheumatology* – respostas de 20%, 50% e 70%).
- Proporção de pacientes que atingiram melhora na atividade da doença, através do Índice Clínico de Atividade da Doença (CDAI) ou Índice Simplificado de Atividade da Doença (SDAI) ou DAS28-PCR.
- Outros desfechos de qualidade de vida reportados pelo paciente.

Entende-se que, por ser objetivo principal da estratégia terapêutica em AR, como discutido na Seção 1.6, a remissão clínica deve ser caracterizada como desfecho crítico.

Os desfechos de segurança e tolerabilidade avaliados estão associados aos eventos adversos reportados, como ocorrência de óbitos, eventos adversos (EAs) comuns e graves, infecções (dado que pacientes de AR apresentam risco aumentado de infecções graves (48)), em especial infecções por Herpes-Zoster, descontinuação por EAs, mortalidade por doenças cardiovasculares (pacientes de AR apresentam risco elevado de doença cardiovasculares (49)).

### 4.3. Busca de evidências e extração dos dados

Para a condução dessa RS, foi elaborada uma estratégia de busca (baseada nos critérios de elegibilidade mencionados anteriormente), utilizando descritores que permitissem a identificação dos estudos de interesses em diferentes bases de dados, os quais foram combinados com os operadores lógicos booleanos AND e OR. Dentre os descritores utilizados estão: “*upadacitinib*” e “*rheumatoid arthritis*” (a estratégia de busca completa para cada uma das indicações está disponível no Apêndice I). A estratégia de busca elaborada foi aplicada em quatro diferentes bases de dados: *Pubmed*, *Scopus*, *Cochrane Library* e *Lilacs* (em 23/04/2020). Também foi realizada uma busca suplementar pela consulta em outras fontes da literatura.

O processo de *screening* (triagem) dos estudos identificados nas bases de dados seguiu etapas pré-estabelecidas pelas recomendações citadas anteriormente. Após as buscas nas bases de dados, realizou-se a exclusão dos estudos em duplicatas. Na sequência, foi realizada a primeira triagem (fase 1), na qual, após leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados, excluiu-se aqueles que não atenderam aos critérios de elegibilidade. Os estudos incluídos na fase 1 adentraram para o segundo *screening* (fase 2), consistindo na leitura na íntegra dos artigos. Os estudos incluídos ao final do processo de triagem tiveram os seus dados extraídos.

Na etapa de extração de dados, as seguintes informações foram coletadas em tabelas pré-elaboradas: ano de publicação, tipo de evidência, tipo de publicação, desenho do estudo, objetivo do estudo, país, número e principais características dos pacientes, intervenções e comparadores, desfechos primários e secundários.

A avaliação do risco de viés dos ECRs foi conduzida utilizando os critérios de avaliação pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) (50), enquanto a escala *Newcastle-Ottawa* (51) foi utilizada para os estudos não randomizados, ambos recomendados pela colaboração Cochrane.

A avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE. De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (46), a qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade, é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

#### **4.4. Síntese das evidências científicas**

As buscas nas bases de dados eletrônicas recuperaram 217 estudos. Após a retirada das duplicatas, 143 estudos tiveram seus títulos e resumos lidos, dos quais 23 passaram para a etapa de leitura na íntegra. Desses, 15 foram excluídos (Apêndice II), e 8 foram incluídos ao final da RS (Figura 7), sendo seis RS e dois registros referentes um ECR, publicados entre 2019 e 2020. Esses estudos são apresentados e sintetizados a seguir.

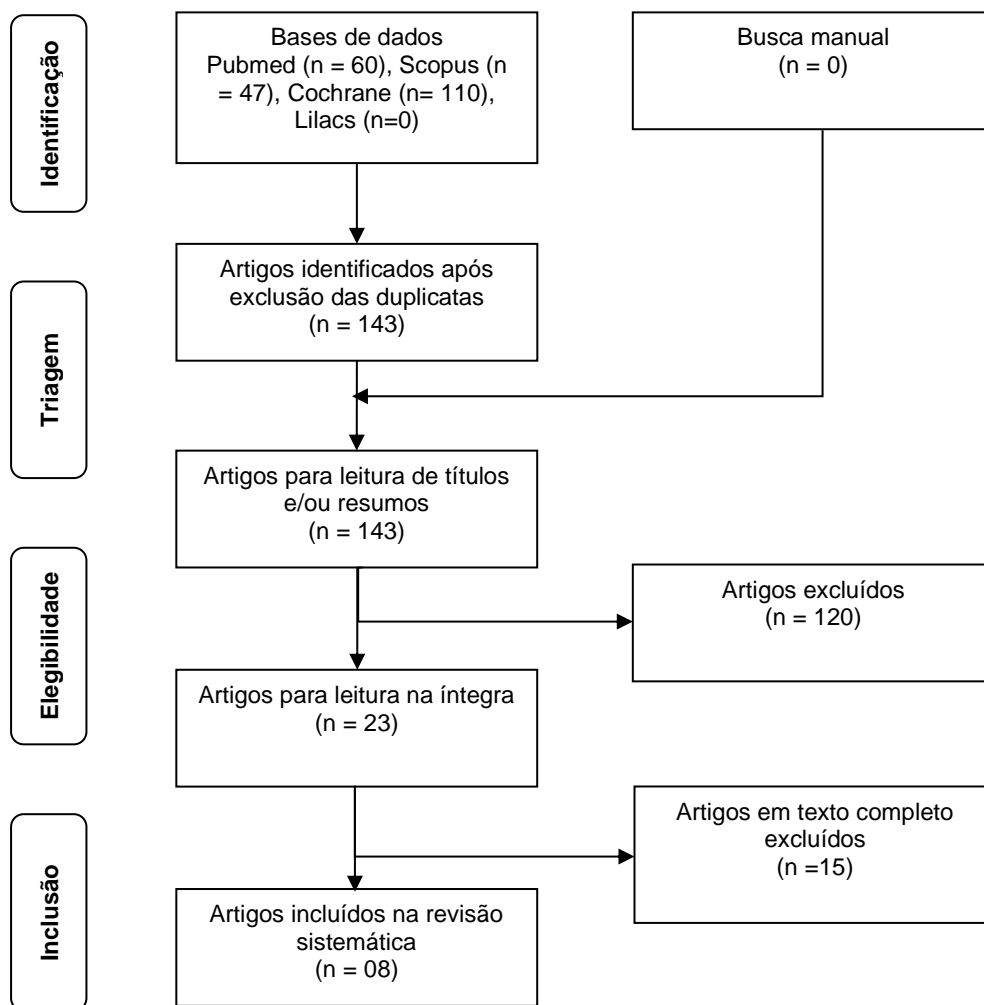


Figura 7. Fluxograma da revisão sistemática.

#### 4.4.1 Revisões sistemáticas

Ao todo foram incluídas cinco RS avaliando upadacitinibe, sendo elas conduzidas entre 2019 e 2020. As principais características desses estudos estão apresentadas na Tabela 3. A seguir eles estão discutidos de forma qualitativa.

Tabela 3. Características gerais das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Tipo de estudo	Alternativas em avaliação	Crítérios de inclusão	Nº de estudos incluídos*
Pope et al. (2020) (52)	RS e MR	Inibidores de JAK (tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe)	Ensaio clínico fase 3 avaliando pacientes com AR e recebendo inibidores de JAK	4
Bechman et al. (2019) (53)	RS e MA	Inibidores de JAK (tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe)	Ensaio clínico fase 2 e 3 avaliando pacientes com AR e recebendo inibidores de JAK	4

Lee et al. (2020) (55)	RS e MR	Tofacitinibe, baricitinibe, filgotinibe, upadacitinibe	Ensaio clínico fase avaliando pacientes com AR e as alternativas de interesse	1
Song et al. (2019) (56)	RS e MR	Tofacitinibe e upadacitinibe	Ensaio clínico fase avaliando pacientes com AR e as alternativas de interesse	3
Xie et al. (2019) (57)	RS e MA	Inibidores de JAK (tofacitinibe, baricitinibe, upadacitinibe, filgotinibe, peficitinibe e decernotinibe)	Ensaio clínico fase avaliando pacientes com AR e recebendo inibidores de JAK	4

Nota: \*Número de estudos avaliando upadacitinibe incluídos na revisão sistemática.

Legenda: AR, artrite reumatoide; JAK, Janus Associated Kinases; MA, metanálise; MR, metanálise em rede; RS, revisão sistemática.

### Pope et al. (2020) (52)

O estudo de Pope e colaboradores intitulado “*Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis*” (em português, “Eficácia comparativa de Inibidores JAK para Artrite Reumatoide Moderada a Grave: Uma Metanálise de rede”) (52) teve o objetivo de desenvolver uma metanálise de rede para comparar a eficácia de upadacitinibe, baricitinibe e tofacitinibe, em monoterapia ou em combinação com csDMARD, no tratamento de pacientes adultos de AR moderada a grave e com resposta inadequada ao tratamento com DMARD sintéticos convencionais.

Foi realizada uma revisão da literatura, incluindo somente ECRs controlados de fase III. Os desfechos de eficácia avaliados foram: taxa de resposta de ACR20, ACR50 e ACR70 e taxa de resposta de remissão clínica, caracterizada como DAS28-PCR menor que 2,6, ambas em 12 semanas ou em 24 semanas. As intervenções incluídas na revisão foram medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (csDMARDs), baricitinibe 2 mg e baricitinibe 4mg em doses únicas diárias, ambos em monoterapia e em combinação com csDMARD, tofacitinibe 5 mg em dose dupla diária, em monoterapia e em combinação com csDMARD, e upadacitinibe 15 mg em dose única diária, em monoterapia e em combinação com csDMARD.

A ACR e a *European League Against Rheumatism* recomendam que o desfecho de remissão clínica seja adotado como o objetivo final na estratégia de tratamento (*treat-to-target*) de AR. Sendo assim, neste estudo, a pontuação de DAS28-PCR foi classificada em três categorias: remissão clínica (<2,6), baixa atividade da doença (de 2,6 até menor que 3,2) e média/alta atividade da doença, sendo a remissão clínica a mais relevante. Baseados nos desfechos selecionados, foram conduzidas metanálises de rede Bayesianas para estimar as probabilidades de atingir todas as categorias de resposta. Os



resultados foram demonstrados como medianas posteriores e intervalos de confiança (IC) de 95%. Para cada desfecho foi calculada a razão de possibilidade (*odd ratio*, OR) e a superfície sob a curva cumulativa de ranking (SUCRA). Os valores SUCRA variam de 0 a 100%. Quanto mais alto o valor do SUCRA e mais próximo de 100%, maior a probabilidade de uma terapia ser a melhor ou uma das melhores para o desfecho medido. Quanto mais próximo de 0 o valor SUCRA, maior a probabilidade de uma terapia ser a pior, ou estar entre as piores para o desfecho avaliado.

Dentre os 13.475 registros identificados, 11 ECRs cumpriram com os critérios e foram incluídos na metanálise. Não foram identificados ECRs para o tratamento de baricitinibe 2 mg e 4mg em monoterapia. Foram incluídos 4 estudos que tinham menos de 20% da população de pacientes com uso prévio de bDMARDs. Nos estudos restantes, todos os pacientes incluídos não tinham utilizado biológicos previamente. Para os desfechos de ACR a 12 semanas, ACR a 24 semanas, remissão clínica pelo DAS28-PCR a 12 semanas e remissão clínica pelo DAS28-PCR a 24 semanas foram incluídas 7 intervenções de 11 ECRs, 5 intervenções de 7 ECRs, 5 intervenções de 9 ECRs e 5 intervenções de 7 ECRs, respectivamente.

As tabelas a seguir exibem os resultados obtidos para os desfechos da taxa de ACR (Figura 8) e da taxa de remissão clínica pelo DAS28-PCR (Figura 9):

Tratamento	Mediana ACR20% (95% ICr)	Mediana ACR50% (95% ICr)	Mediana ACR70% (95% Cr)	SUCRA
<b>12 semanas</b>				
MMCDsc	35,9 (28,9; 43,4)	13,9 (10,0; 18,8)	4,3 (2,7; 6,4)	0,001
<b>Inibidores JAK em combinação</b>				
Upadacitinibe 15 mg + csDMARD	71,1 (61,6; 79,8)	43,4 (33,4; 54,5)	21,1 (14,3; 30,0)	0,898
Tofacitinibe 5 mg + csDMARD	66,8 (56,3; 76,3)	38,7 (28,6; 49,8)	17,7 (11,4; 26,0)	0,649
Baricitinibe 2 mg + csDMARD	65,3 (51,9; 77,0)	37,1 (25,0; 50,6)	16,7 (9,5; 26,7)	0,552
Baricitinibe 4 mg + csDMARD	65,0 (54,7; 74,1)	36,7 (27,2; 47,0)	16,5 (10,7; 23,9)	0,516
<b>Inibidores JAK em monoterapia</b>				
Upadacitinibe 15 mg	66,7 (52,3; 78,9)	38,5 (25,3; 53,2)	17,6 (9,6; 28,9)	0,626
Tofacitinibe 5 mg	58,3 (42,9; 72,9)	30,4 (18,3; 45,5)	12,5 (6,1; 22,7)	0,257
<b>24 semanas</b>				
MMCDsc	34,8 (27,9; 42,3)	18,5 (13,6; 24,2)	7,4 (5,0; 10,7)	0,004
<b>Inibidores JAK em combinação</b>				
Upadacitinibe 15 mg + csDMARD	69,7 (51,8; 84,0)	50,4 (32,2; 68,8)	29,6 (15,6; 47,7)	0,871
Baricitinibe 4 mg + csDMARD	65,5 (52,6; 76,4)	45,7 (32,9; 58,3)	25,6 (16,1; 36,9)	0,696
Tofacitinibe 5 mg + csDMARD	62,0 (48,8; 74,1)	42,0 (29,5; 55,6)	22,7 (13,8; 34,3)	0,496
Baricitinibe 2 mg + csDMARD	60,4 (41,9; 76,5)	40,4 (23,8; 58,5)	21,5 (10,4; 37,0)	0,433

Figura 8. Resultados para os desfechos de ACR.

Tratamento	Remissão clínica pelo DAS28-CRP	
	Taxa mediana, % (95% ICr)	SUCRA
<b>12 semanas</b>		
csDMARD	6,2 (2,9; 11,9)	0,001
<b>Inibidores JAK em combinação</b>		
Upadacitinibe 15 mg + csDMARD	29,8 (16,9; 47,0)	0,93
Tofacitinibe 5 mg + csDMARD	24,3 (12,7; 40,2)	0,628
Baricitinibe 4 mg + l csDMARD	22,8 (11,8; 37,5)	0,549
Baricitinibe 2 mg + l csDMARD	20,1 (8,6; 37,4)	0,393
<b>24 semanas</b>		
csDMARD	10,6 (5,5; 18,6)	0,006
<b>Inibidores JAK em combinação</b>		
Upadacitinibe 15 mg + csDMARD	43,4 (24,1; 64,6)	0,954
Baricitinibe 4 mg + l csDMARD	34,7 (20,1; 51,6)	0,727
Baricitinibe 2 mg + csDMARD	29,6 (14,0; 49,9)	0,549
Tofacitinibe 5 mg + csDMARD	17,8 (8,7; 31,8)	0,265

Figura 9. Resultados para o desfecho de remissão clínica.

A razão de possibilidade (OR) das intervenções comparativamente com csDMARD para os desfechos de taxa de ACR e remissão clínica são exibidos na Figura 10 e Figura 11, respectivamente:

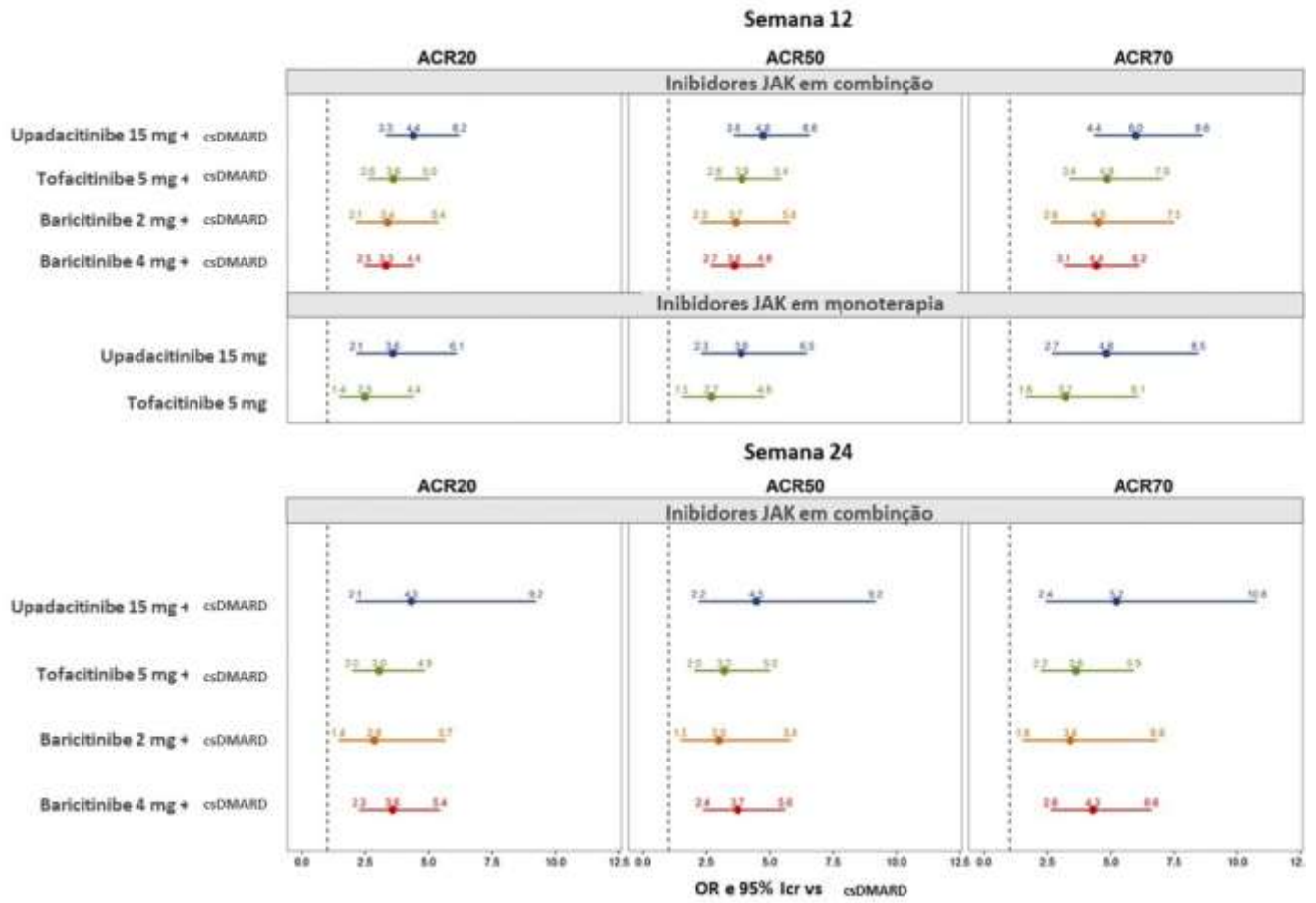


Figura 10. Análise comparativa pela razão de possibilidades (OR) dos desfechos ACR.

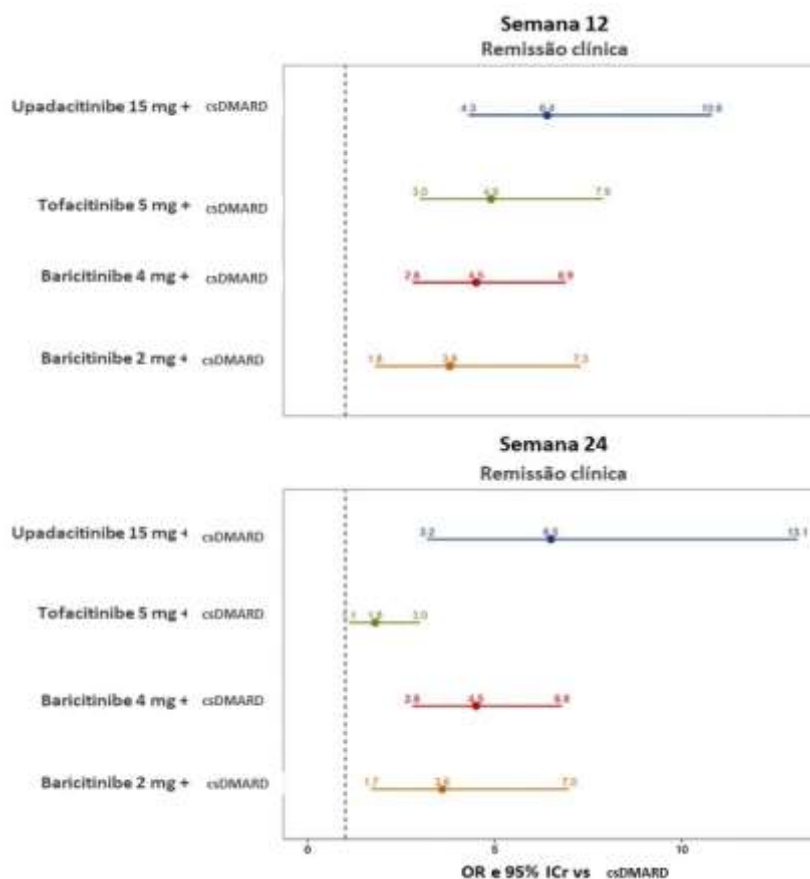


Figura 11. Análise comparativa pela razão de possibilidades (OR) do desfecho de remissão clínica.

Os resultados mostraram que o upadacitinibe 15 mg em dose única diária em combinação com csDMARD apresentou mediana numericamente superior às demais intervenções na taxa de resposta de ACR50 em 12 semanas e em 24 semanas, com valores de 43,4% (95% ICr 33,4% a 54,5%) e 50,4% (95% ICr 32,2% a 68,8%), respectivamente. Da mesma forma, o upadacitinibe 15 mg em dose única diária em combinação com csDMARD apresentou OR numericamente maior em relação aos outros inibidores de JAK, obtendo valores de 4,8 (95% ICr 3,6 a 6,6) para ACR50 em 12 semanas e de 4,5 (95% ICr 2,2 a 9,2) para ACR50 em 24 semanas.

Para o desfecho de remissão clínica, caracterizado pela taxa de resposta de DAS28-PCR menor que 2,6, os resultados obtidos foram semelhantes. Para as intervenções em combinação com csDMARD, o upadacitinibe 15mg em dose única diária apresentou uma taxa de remissão clínica em 12 semanas de 29,8% (95% ICr 16,9% a 47,0%) contra 24,3% (95% ICr 12,7% a 40,2%) do tofacitinibe 5 mg em dose dupla diária, 22,8% (95% ICr 11,8% a 37,5%) do baricitinibe 4 mg em dose única diária e 20,1% (95%

ICr 8,6% a 37,4%) do baricitinibe 2 mg em dose única diária. A análise de OR também mostrou que o upadacitinibe 15 mg em dose única diária foi numericamente superior às demais intervenções, apresentando valor de 6,4 (95% ICr 4,3 a 10,8), enquanto o baricitinibe 2 mg em dose única diária apresentou o menor OR (3,8 [95% ICr 1,8 a 7,3]). Da mesma forma, o upadacitinibe 15 mg em dose única diária apresentou taxa de remissão numericamente superior em 24 semanas, com valor de 43,4% (95% ICr 24,1% a 64,6%) contra 34,7% (95% ICr 20,1% a 51,6%) do baricitinibe 4mg, 29,6% (95% ICr 14,0% a 49,9%) do baricitinibe 2 mg e 17,8% (95% ICr 8,7% a 31,8%) do tofacitinibe 5 mg. Os resultados de OR para remissão clínica em 24 semanas também sugerem a superioridade numérica do upadacitinibe 15 mg, com valor de 6,5 (95% ICr 3,2 a 13,1), sendo que o menor valor de OR foi observado no tofacitinibe (1,8 [95% ICr 1,1 a 3,0]). Para as intervenções em monoterapia, o upadacitinibe 15 mg em dose única diária também apresentou resultados mais favoráveis em comparação ao tofacitinibe 5mg em dose dupla diária, com maiores valores de taxa de resposta e de OR para ACR20, ACR50 e ACR70.

Os resultados demonstram que os três inibidores da JAK apresentam maior eficácia que csDMARD. Além disso, os resultados da metanálise de rede sugerem que o upadacitinibe 15 mg em dose única diária proporcionou valores numericamente maiores de taxa de resposta de ACR e taxa de remissão clínica, comparativamente aos outros inibidores da JAK avaliados. Nota-se que, para o desfecho de remissão medido pela DAS28-PCR em 24 semanas, o mais relevante clinicamente, há diferenças importantes entre os inibidores da JAK. Na análise SUCRA upadacitinibe 15 mg obteve a maior pontuação (95,4%) o que indica que existe uma alta probabilidade de estar entre os melhores tratamentos para atingir a remissão em 24 semanas. Por outro lado, tofacitinibe 5 mg apresentou a menor pontuação na análise SUCRA (26,5%) sugerindo uma alta probabilidade de estar entre as piores terapias para atingir este desfecho. Adicionalmente, 144% mais pacientes atingiram a remissão clínica em 24 semanas com upadacitinibe 15 mg do que com tofacitinibe 5 mg, o que deixa evidente a diferença de eficácia entre essas alternativas no tratamento da AR.

### **Bechman et al. (2019) (53)**

Bechman e colaboradores desenvolveram o estudo intitulado “*A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis*” (em português, “Uma revisão sistemática e metanálise de risco de infecção com pequenas moléculas inibidoras de JAK em artrite reumatoide”) (53). Foi realizada uma

RS com metanálise (MA) para avaliar o risco de infecção grave (IG) e infecções oportunistas em pacientes com AR recebendo inibidores de JAK (p. ex. tofacitinibe, upadacitinibe e baricitinibe). A maioria dos pacientes incluídos na metanálise receberam tratamento concomitante com csDMARDs.

O desfecho primário avaliado foi infecção grave, caracterizada por qualquer evento associado a morte, admissão ao hospital ou uso de antibiótico intravenoso. O desfecho secundário avaliado foi o número de infecções oportunistas, incluindo infecção por herpes zoster (HZ). Ao todo foram incluídos 21 ECRs de fases 2 e 3, sendo que quatro avaliaram especificamente upadacitinibe (n = 1.736).

A análise comparativa entre as intervenções e placebo foi reportada pela razão entre as taxas de incidência (IRR) (do inglês, *incidence rate ratio*). A análise das infecções graves mostrou que as diferenças entre as IRR para upadacitinibe (1,14 [95% IC 0,24 a 5,43]), baricitinibe (0,80 [95% IC 0,46 a 1,38]) e tofacitinibe (1,22 [95% IC 0,60 a 2,45]) foram estatisticamente insignificantes. Uma comparação indireta entre os inibidores da JAK indica, a partir de uma análise de probabilidade pelo ranqueamento SUCRA, que o baricitinibe estaria associado ao menor risco de IG e tofacitinibe ao maior risco de IG. No entanto, o estudo destaca os altos níveis de incerteza nas estimativas dos riscos.

Os resultados da análise de infecções por HZ apontam uma diferença estatisticamente significativa da IRR do baricitinibe (2,86 [95% 1,26 a 6,50]) em relação ao placebo, o que não é observado na análise com tofacitinibe (1,38 [95% 0,66 a 2,88]) e upadacitinibe (0,78 [95% IC 0,19 a 3,22]). A comparação indireta entre os inibidores da JAK mostrou que o baricitinibe estaria associado ao maior risco de infecção por HZ e upadacitinibe ao menor risco. No entanto, o estudo indica que não há diferenças significativas para o risco de infecção por HZ entre os inibidores de JAK analisados.

Segundo os autores do estudo, os resultados da metanálise de rede, comparando os riscos entre upadacitinibe, baricitinibe e tofacitinibe, geram dúvida se a magnitude das diferenças entre as intervenções é relevante em relação ao perfil de segurança.

### **Lee et al. (2020)** (55)

O estudo conduzido por Lee e colaboradores intitulado “*Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis*” (em português, “Eficácia e segurança relativas de tofacitinibe, baricitinibe, upadacitinibe, e filgotinibe em comparação com adalimumabe em pacientes com artrite reumatoide ativa”) (55) realizou uma RS com MA de rede para avaliar a eficácia e segurança de upadacitinibe, tofacitinibe, baricitinibe e filgotinibe, em

combinação com metotrexato (MTX), comparativamente com a combinação de adalimumabe e MTX, em pacientes com AR ativa e com resposta inadequada ao tratamento prévio com MTX.

O desfecho primário de eficácia foi o número de pacientes que atingiram a taxa de resposta de ACR20 em 24 semanas, enquanto os desfechos secundários foram o número de pacientes que atingiram as taxas de resposta de ACR50 ou ACR70 em 24 semanas. No âmbito da segurança, o desfecho primário foi o número de pacientes que descontinuaram devido a eventos adversos graves em 24 semanas, enquanto o desfecho secundário foi o número de pacientes que apresentaram infecção por herpes zoster em 24 semanas.

O estudo adotou o modelo Bayesiano de efeitos fixos para a metanálise de rede. Os efeitos relativos entre os tratamentos foram exibidos pela superfície sob a curva cumulativa de ranking (SUCRA) como porcentagem, sendo que 100% indica o melhor tratamento e 0% indica o pior tratamento. Foi realizada a comparação pareada entre os tratamentos pela razão de possibilidade (OR) com intervalo de credibilidade (ICr) de 95%.

Foram incluídos quatro ECRs. Os resultados demonstraram que o baricitinibe 4 mg + MTX e o upadacitinibe 15 mg + MTX apresentaram valor significativamente superior para taxa de resposta ACR20 em relação ao adalimumabe 40 mg + MTX (baricitinibe: OR 1,71 [95% ICr 1,31 a 2,23]; upadacitinibe: OR 1,49 [95% ICr 1,18 a 1,89]), sendo sugerido que o baricitinibe 4 mg + MTX seja o tratamento com maior probabilidade de ser o melhor tratamento para atingir ACR20 em 24 semanas, seguido por upadacitinibe 15 mg + MTX. Para o desfecho de ACR50, o upadacitinibe 15 mg + MTX também apresentou taxa de resposta significativamente maior do que adalimumabe 40 mg + MTX (OR 1,50 [95% ICr 1,18 a 1,89]). Da mesma forma, apresentou resultado relevantemente superior para o desfecho de ACR70 (OR 1,82 [95% ICr 1,40 a 2,37]) em relação ao adalimumabe.

Dos inibidores de JAK atualmente aprovados no Brasil, o tofacitinibe foi o único que não apresentou resultados superiores ao adalimumabe em nenhuma das respostas analisadas. Tanto baricitinibe quanto upadacitinibe foram significativamente superiores na proporção de pacientes que atingem ACR 20, 50 e 70. Upadacitinibe 15 mg + MTX se mostrou, ainda, como o tratamento com maior probabilidade de ser o melhor tratamento para atingir os desfechos de ACR50 e ACR70. Os resultados das comparações pareadas para os desfechos de eficácia são exibidos na Figura 12.



Baricitinibe 4 mg + MTX										
1.15 (0.83-1.59)	Upadactinibe 15mg + MTX									
1.53 (1.01-2.31)	1.33 (0.90-1.98)	Tofacitinibe 5mg + MTX								
1.64 (1.14-2.35)	1.43 (1.02-2.00)	1.07 (0.70-1.64)	Filgotinibe 200mg + MTX							
1.68 (1.17-2.42)	1.47 (1.05-2.06)	1.10 (0.72-1.69)	1.03 (0.75-1.39)	Filgotinibe 100mg + MTX						
1.71 (1.31-2.23)	1.49 (1.18-1.89)	1.12 (0.81-1.54)	1.04 (0.78-1.39)	1.01 (0.76-1.35)	Adalimumabe 40mg + MTX					
4.39 (3.40-5.69)	3.83 (3.00-4.76)	2.88 (2.02-4.13)	2.68 (2.05-3.53)	2.61 (2.00-3.43)	2.58 (2.18-3.05)	Placebo+MTX				

a

Upadactinibe 15mg + MTX										
1.08 (0.79-1.49)	Baricitinibe 4 mg + MTX									
1.36 (0.99-1.86)	1.25 (0.90-1.74)	Filgotinibe 200mg + MTX								
1.36 (0.95-1.98)	1.26 (0.87-1.85)	1.00 (0.69-1.47)	Tofacitinibe 5mg + MTX							
1.30 (1.18-1.89)	1.36 (1.07-1.78)	1.10 (0.86-1.42)	1.10 (0.82-1.46)	Adalimumabe 40mg + MTX						
1.68 (1.23-2.31)	1.55 (1.12-2.16)	1.24 (0.96-1.60)	1.23 (0.84-1.80)	1.12 (0.88-1.45)	Filgotinibe 100mg + MTX					
4.11 (3.28-5.14)	3.79 (2.94-4.88)	3.02 (2.37-3.86)	3.01 (2.17-4.19)	2.75 (2.32-3.26)	2.43 (1.92-3.12)	Placebo+MTX				

b

Upadactinibe 15mg + MTX										
1.12 (0.77-1.63)	Baricitinibe 4 mg + MTX									
1.43 (1.00-2.04)	1.27 (0.87-1.87)	Filgotinibe 200mg + MTX								
1.43 (0.93-2.20)	1.28 (0.81-2.02)	1.00 (0.65-1.55)	Tofacitinibe 5mg + MTX							
1.82 (1.40-2.37)	1.63 (1.20-2.18)	1.27 (0.97-1.68)	1.28 (0.90-1.79)	Adalimumabe 40mg + MTX						
1.94 (1.36-2.79)	1.74 (1.18-2.57)	1.36 (1.04-1.78)	1.36 (0.87-2.12)	1.07 (0.81-1.42)	Filgotinibe 100mg + MTX					
4.98 (3.82-6.51)	4.45 (3.27-6.09)	3.49 (2.64-4.63)	3.50 (2.33-5.24)	2.74 (2.22-3.41)	2.56 (1.92-3.42)	Placebo+MTX				

c

Figura 12. Resultados das metanálises em rede para os desfechos (A) ACR20, (B) ACR50, e (C) ACR70 (55).

Com relação aos desfechos de segurança, as diferenças entre os resultados dos tratamentos intervencionais não foram estatisticamente significantes. Em termos de infecções por herpes zoster, o tratamento com placebo + MTX indicou ser o de menor

risco, enquanto o tratamento com baricitinibe 4 mg + MTX seria o de maior risco para o desenvolvimento destas infecções.

### **Song et al. (2019) (56)**

Song e colaboradores conduziram o estudo denominado “*Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials*” (em português, “Comparação da eficácia e segurança de tofacitinibe e upadacitinibe em pacientes com artrite reumatoide ativa: Uma metanálise de rede Bayesiana de ensaios clínicos controlados”) (56), em que compararam a eficácia e segurança de upadacitinibe e tofacitinibe, em associação com MTX, em pacientes com AR que apresentaram resposta inadequada ao tratamento anterior (bDMARDs e csDMARDs) por meio de uma MA de rede.

O desfecho de eficácia avaliado foi o número de pacientes que atingiram a taxa de resposta ACR20 em 3 ou 6 meses. Já o desfecho de segurança avaliado foi o número de pacientes que apresentaram eventos adversos graves em 3 ou 6 meses. Foi desenvolvida uma metanálise Bayesiana de efeitos aleatórios. Os efeitos relativos entre os tratamentos foram exibidos pela superfície sob a curva cumulativa de ranking (SUCRA) como porcentagem, sendo que 100% indica o melhor tratamento e 0% indica o pior tratamento. A comparação pareada entre os tratamentos foi reportada pela razão de possibilidade (OR) com intervalo de credibilidade (ICr) de 95%.

No total, nove estudos foram incluídos, englobando 5.794 pacientes. Todas as intervenções atingiram uma resposta ACR20 significativamente maior que o placebo. O ranqueamento de probabilidade pelo SUCRA demonstrou que upadacitinibe 15 mg + MTX apresentou maior probabilidade de ser o melhor tratamento em termos de resposta ACR20 (SUCRA = 0,820), seguido de upadacitinibe 30 mg + MTX (SUCRA = 0,762), tofacitinibe 10 mg + MTX (SUCRA = 0,623), tofacitinibe 5 mg + MTX (SUCRA = 0,424), adalimumabe +MTX (SUCRA = 0,371) e placebo + MTX (SUCRA = 0,001). No âmbito de ocorrência de EAs graves, placebo + MTX (SUCRA = 0,865) apresentou maior probabilidade de ser o melhor tratamento, seguido de adalimumabe + MTX (SUCRA = 0,658), tofacitinibe 10 mg (SUCRA = 0,480) + MTX e tofacitinibe 5 mg + MTX (SUCRA = 0,464), upadacitinibe 15 mg + MTX (SUCRA = 0,343) e upadacitinibe 30 mg + MTX (SUCRA = 0,190). No entanto, o estudo conclui que não foram observadas diferenças significativas no número de eventos adversos graves entre as intervenções avaliadas, sugerindo que apresentam perfis de segurança comparáveis.

A comparação pareada para os desfechos de eficácia e segurança entre as intervenções é exibida na Figura 13 com os valores de OR (ICr 95%).

A					
Upadacitinibe 15 mg + MTX					
1.05 (0.48-2.30)	Upadacitinibe 30 mg + MTX				
1.27 (0.56-2.85)	1.22 (0.47-3.04)	Tofacitinibe 10 mg + MTX			
1.52 (0.64-3.26)	1.46 (0.54-3.54)	1.20 (0.70-1.88)	Tofacitinibe 5 mg + MTX		
1.64 (0.71-3.90)	1.57 (0.57-4.43)	1.29 (0.60-2.92)	1.08 (0.52-2.58)	Adalimumabe + MTX	
4.90 (2.62-9.82)	4.69 (2.17-10.79)	3.87 (2.44-6.68)	3.23 (2.09-5.91)	2.98 (1.49-6.30)	Placebo + MTX
B					
Placebo + MTX					
0.79 (0.25-2.39)	Adalimumabe + MTX				
0.63 (0.25-1.49)	0.80 (0.22-2.87)	Tofacitinibe 10 mg + MTX			
0.62 (0.25-1.51)	0.78 (0.22-2.88)	0.98 (0.42-2.37)	Tofacitinibe 5 mg + MTX		
0.51 (0.15-1.23)	0.65 (0.15-2.06)	0.81 (0.18-2.67)	0.84 (0.18-2.67)	Upadacitinibe 15 mg + MTX	
0.38 (0.08-1.19)	0.49 (0.08-2.05)	0.61 (0.11-2.52)	0.62 (0.11-2.57)	0.75 (0.22-2.47)	Upadacitinibe 30 mg + MTX

Figura 13. Comparação pareada entre as intervenções. (A) Eficácia, (B) segurança.

O estudo conclui que os resultados da metanálise indicam que o upadacitinibe 15 mg + MTX e upadacitinibe 30 mg + MTX são os tratamentos mais eficazes para pacientes de AR com resposta inadequada a csDMARDs ou bDMARDs quando comparado ao tofacitinibe e adalimumabe e que não esteve associado a risco significantes de eventos adversos graves.

### Xie et al. (57)

O estudo intitulado “*Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*” (em português, “Impacto de inibidores da Janus quinase no risco de eventos cardiovasculares em pacientes com artrite reumatoide: revisão sistemática e metanálise de ensaios randomizados controlados”) conduzido por Xie e colaboradores (57) desenvolveu uma RS seguida de MA para avaliar o impacto de inibidores de JAK no risco de eventos cardiovasculares em pacientes adultos com AR.

A RS incluiu ECRs que reportaram eventos adversos em pacientes adultos recebendo tratamento para AR com tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe. O desfecho

primário avaliado foi a relação entre as intervenções e todos eventos cardiovasculares, incluindo angina, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, estenose carótida, aneurisma da aorta, doenças vasculares cerebrais (acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório), embolia pulmonar, trombose venosa profunda e morte cardiovascular. Os desfechos secundários foram a ocorrência dos eventos adversos cardiovasculares importantes (da sigla em inglês MACE), caracterizados por infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte cardiovascular, e dos eventos de tromboembolismo venoso (da sigla em inglês VTE), caracterizados por embolia pulmonar e trombose venosa profunda. A comparação pareada entre os inibidores da JAK e placebo foi reportada pela razão de possibilidade (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%.

Vinte e seis estudos foram incluídos, totalizando 11.799 pacientes, sendo que quatro estudos avaliaram upadacitinibe. Os resultados da metanálise mostraram que não foram observadas diferenças estatisticamente significantes para o desfecho primário. Os valores de OR obtidos foram 0,63 (95% IC 0,26 a 1,54,  $p=0,31$ ) para o tofacitinibe, 1,21 (95% IC 0,51 a 2,83,  $p=0,66$ ) para o baricitinibe e 3,29 (95% IC 0,59 a 18,44,  $p=0,18$ ) para o upadacitinibe. Para o desfecho secundário relativo à ocorrência de MACEs, também não foram observadas correlações significativas entre os inibidores da JAK individualmente em comparação com placebo, sendo que os resultados de OR para o tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe foram 0,93 (95% IC 0,18 a 4,67,  $p=0,93$ ), 0,55 (95% IC 0,15 a 2,05,  $p=0,38$ ) e 1,55 (95% IC 0,16 a 15,15,  $p=0,70$ ), respectivamente. No âmbito dos VTEs, observou-se uma variação entre os inibidores da JAK, sendo que tofacitinibe apresentou OR no valor de 0,17 (95% IC 0,03 a 1,05,  $p=0,06$ ), baricitinibe obteve 2,33 (95% IC 0,62 a 8,75,  $p=0,21$ ) e upadacitinibe obteve 1,77 (95% IC 0,20 a 16,00,  $p=0,61$ ).

O estudo conclui que o uso a curto prazo dos inibidores de JAK não contribui para o aumento do risco de eventos cardiovasculares, comparativamente com placebo. O tofacitinibe aparenta ser seguro com relação aos riscos avaliados pelos desfechos primário e secundários. Baricitinibe apresenta uma tendência de aumento nos riscos de eventos cardiovasculares, apesar de ser estatisticamente insignificante, assim como o upadacitinibe.

#### 4.4.2 Estudos pivotais

Dois registros, referentes a um ECR de fase 3, foram identificados. O ECR incluído foi um estudo duplo-cego, multicêntrico que avaliou a eficácia e segurança de upadacitinibe comparado com adalimumabe ou placebo, em tratamento concomitante com MTX, em pacientes com AR que haviam falhado ao tratamento anterior com MTX.

**Tabela 4. Características do ECR incluído**

Estudo	Critério de inclusão	Alternativas	N	Tempo desde o diagnóstico (anos)	Mediana de idade (anos)	Mulheres (%)	DAS28(PCR) no início do estudo
Fleischmann et al. (2019) (SELECT-COMPARE) (42) (58)	AR grave e resposta inadequada a MTX	UPA 15mg + MTX	651	8	54	80%	5,8
		ADA 40mg + MTX	327	8	54	79%	5,9
		PBO + MTX	651	8	54	79%	5,8

Legenda: ADA, adalimumabe; AR, artrite reumatoide; bDMARDs, drogas antirreumáticas biológicas modificadoras da doença; csDMARDs, drogas antirreumáticas convencionais sintéticas modificadoras da doença; DAS28(PCR), escore de atividade da doença em 28 articulações utilizando proteína C reativa; MTX, metotrexato; PBO, placebo; UPA, upadacitinibe.

#### **SELECT-COMPARE (2019) (42)**

O estudo conduzido por Fleischmann e colaboradores intitulado “*Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial*” (em português, “Upadacitinibe Versus Placebo ou Adalimumabe em Pacientes Com Artrite Reumatoide e Resposta Inadequada a Metotrexato: Resultados de um Ensaio Randomizado, Controlado, Duplo-Cego de Fase III”) (42) (SELECT-COMPARE) apresentou os resultados de um ECR duplo cego de fase 3 realizado em 41 países, comparando a eficácia e segurança de upadacitinibe (15 mg 1x ao dia, n = 651) com adalimumabe (40mg a cada duas semanas, n = 327) ou placebo (n = 651) em pacientes adultos que tiveram resposta inadequada ao tratamento anterior com MTX (NCT02629159). Durante o período do estudo, os pacientes continuaram a receber uma dose estável de MTX (15 a 25 mg por semana, ou 10 mg ou mais por semana em pacientes com intolerância a doses iguais ou superiores a 12,5 mg por semana).

No programa de desenvolvimento clínico de upadacitinibe, o estudo SELECT-COMPARE incluiu sete centros no Brasil onde foram randomizados 50 pacientes.

Os pacientes foram acompanhados durante 26 semanas. No entanto, indivíduos que não apresentaram melhora clínica nas semanas 14, 18 e 22 foram submetidos a

terapias de resgate. Pacientes que recebiam placebo passaram a receber upadacitinibe, os que recebiam adalimumabe passaram a receber upadacitinibe e os que recebiam upadacitinibe passaram a receber adalimumabe.

Os desfechos primários foram a taxa de pacientes que alcançaram ACR20 e remissão clínica, caracterizada pela pontuação do DAS28-PCR menor do que 2,6, na semana 12. Desfechos secundários de comparação entre upadacitinibe + MTX e placebo + MTX avaliaram a variação da pontuação DAS28-PCR, a proporção de pacientes que atingiram DAS28-PCR menor ou igual a 3,2 (baixa atividade da doença), a variação média no índice de incapacidade medido pelo Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ DI), variação média na pontuação do componente físico do Short-Form 36 (SF-36), variação média na duração da rigidez matinal, variação na pontuação da escala de Avaliação Funcional da Terapia de Fadiga em Doença Crônica (FACIT-F), e alcance da baixa atividade de doença baseado no Índice de Atividade Clínica da Doença (CDAI) menor ou igual a 10. Os desfechos secundários de comparação entre upadacitinibe + MTX e adalimumabe + MTX na semana 12 foram: não inferioridade e superioridade de acordo com a taxa de resposta ACR50, não inferioridade para alcance de baixa atividade da doença pela pontuação DAS28-PCR menor ou igual a 3,2, e superioridade em relação à variação média na escala de severidade da dor e no índice de incapacidade medido pelo HAQ DI. Ainda, foram avaliados desfechos de remissão booleana (baseada nos critérios de ACR/EULAR) e a proporção de pacientes sem progressão radiográfica, definida como pontuação total de Sharp/van der Heijde modificada (mTSS) menor ou igual a zero. Os eventos adversos foram reportados e sumarizados durante as 26 semanas de tratamento.

Na semana 12, upadacitinibe obteve resultados superiores em ambos os desfechos primários na comparação com o placebo. A proporção de pacientes que alcançou taxa de resposta ACR20 em 12 semanas apresentou diferença de 34,1% (95% IC 29,0 a 39,2,  $p \leq 0,01$ ) em pacientes recebendo upadacitinibe + MTX com relação ao grupo placebo + MTX. De maneira semelhante, para o desfecho de remissão clínica em 12 semanas, uma proporção significativamente maior de pacientes recebendo upadacitinibe + MTX alcançou o escore DAS28-PCR < 2,6, comparado ao grupo placebo + MTX (diferença de 22,6% [95% IC 18,6 a 26,5;  $p \leq 0,001$ ]). Estes resultados estão ilustrados na Figura 14 A e C.

Em comparação ao adalimumabe + MTX, em 12 semanas, uma proporção maior de pacientes recebendo upadacitinibe + MTX alcançou taxa de resposta ACR20 (diferença ajustada de 7,5% [95% IC 1,2 a 13,8;  $p$  nominal  $\leq 0,05$ ]), assim como remissão clínica (diferença ajustada de 10,7% [95% IC 5,3 a 16,1;  $p$  nominal  $\leq 0,001$ ]). Com relação à proporção de pacientes alcançando taxa de resposta ACR50 na semana 12,

upadacitinibe + MTX apresentou superioridade tanto em relação ao placebo + MTX (diferença de 30,3% [95% IC 25,6 a 35,0;  $p \leq 0,001$ ]) como em relação ao adalimumabe + MTX (diferença de 16,1% [95% IC 9,9 a 22,3;  $p \leq 0,001$ ]). Para o desfecho de DAS28-PCR  $\leq 3,2$  (baixa atividade da doença) em 12 semanas, upadacitinibe + MTX demonstrou não-inferioridade ao adalimumabe + MTX, apresentando diferença significativa de 16,3% (95% IC 10,0 a 22,5,  $p \leq 0,001$ ) na proporção de pacientes que alcançaram este desfecho. Estes resultados também estão ilustrados na Figura 14.

Em 12 semanas, upadacitinibe + MTX também apresentou superioridade em comparação ao adalimumabe com relação à melhora da capacidade funcional medida pela variação na pontuação do HAQ-DI. Observou-se uma diferença significativa de -0,11 (95% IC -0,18 a -0,03;  $p \leq 0,01$ ) na variação média do HAQ-DI dos pacientes recebendo upadacitinibe + MTX comparados aos pacientes tratados com adalimumabe + MTX (Figura 14 F). Além disso, upadacitinibe + MTX também apresentou superioridade em termos de melhora na pontuação de severidade da dor, com uma diferença significativa de -6,5 (95% IC -9,7 a -3,3;  $p \leq 0,001$ ) na variação média da escala de dor com relação a pacientes recebendo adalimumabe + MTX, na semana 12 (Figura 14 E).



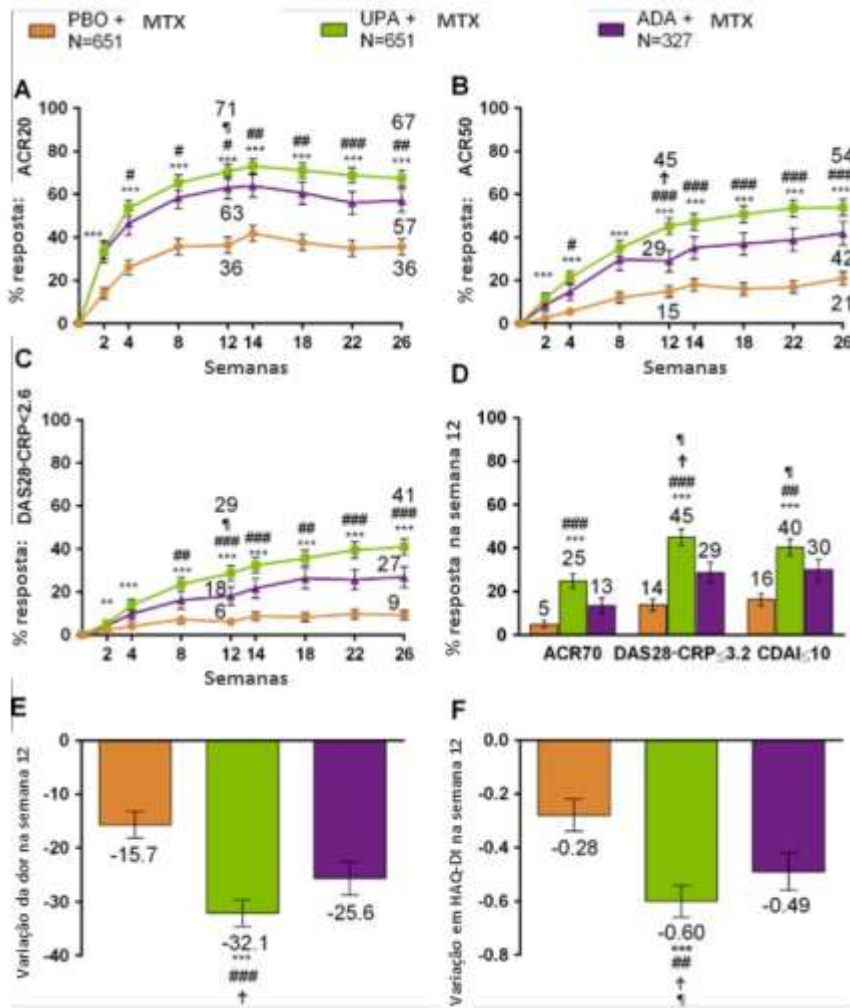


Figura 14. (A) Taxa de resposta ACR20, (B) Taxa de resposta ACR50, (C) Taxa de resposta de remissão clínica, (D) Taxa de resposta na semana 12 para ACR70 e baixa atividade da doença por DAS28-PCR e CDAI, (E) Variação média da dor na semana 12, (F) Variação em HAQ-DI na semana 12.

PBO: placebo, UPA: upadacitinibe, ADA: adalimumabe, MTX: metotrexato

Durante as 26 semanas, a taxa de resposta para remissão clínica e baixa atividade da doença, mensuradas por diferentes medidas compostas, foi consistentemente maior no grupo tratado com upadacitinibe com relação ao grupo tratado com adalimumabe, conforme pode ser observado nas Figura 14 e Figura 15. Uma proporção maior de pacientes recebendo upadacitinibe vs. adalimumabe alcançou remissão clínica por DAS28-PCR (41% vs. 27%; p nominal  $\leq 0,001$ ) e por CDAI (23% vs. 14%; p nominal  $\leq 0,001$ ), assim como baixa atividade da doença por DAS28-PCR (55% vs. 39%; p nominal  $\leq 0,001$ ) e por CDAI (53% vs. 38%; p nominal  $\leq 0,001$ ). A remissão booleana foi atingida por 18%, 10% e 4% (p $\leq 0,001$ ) dos pacientes tratados com

upadacitinibe + MTX, adalimumabe + MTX e placebo + MTX, respectivamente, em 26 semanas (Figura 15).

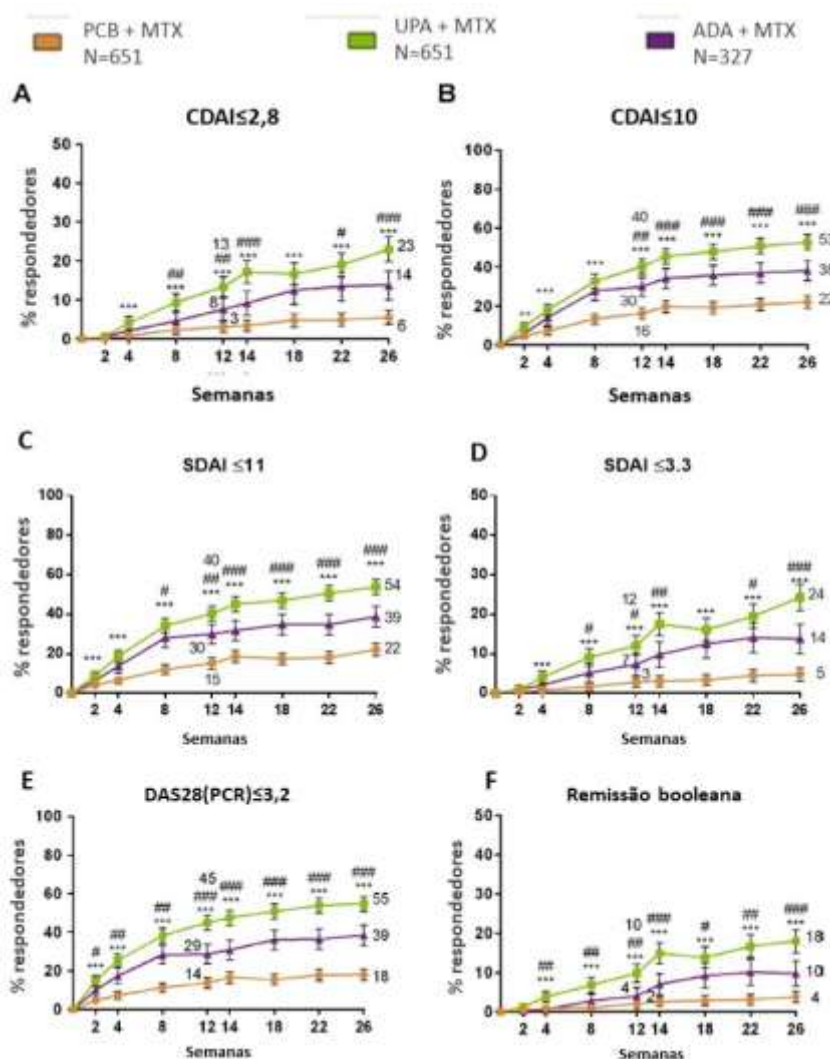


Figura 15. (A) Proporção de pacientes que atingiram remissão clínica por CDAI, (B) Proporção de pacientes que atingiram baixa atividade de doença por CDAI, (C) Proporção de pacientes que atingiram baixa atividade de doença por SDAI, (D) Proporção de pacientes que atingiram remissão clínica por SDAI, (E) Proporção de pacientes que atingiram baixa atividade de doença por DAS28(PCR), (F) Proporção de pacientes que atingiram remissão booleana.

Legenda: PBO: placebo, UPA: upadacitinibe, ADA: adalimumabe, MTX: metotrexato

Além disso, em comparação com os grupos recebendo placebo + MTX e adalimumabe + MTX, pacientes tratados com upadacitinibe + MTX obtiveram melhoras significativamente maiores ( $p \leq 0,001$ ) em termos de qualidade de vida mensurada pelo SF-36, de fadiga e de duração da rigidez matinal em 12 semanas. Os benefícios continuaram sendo observados na semana 26. Ainda, 83% dos pacientes tratados com upadacitinibe e 87% dos tratados com adalimumabe não apresentaram progressão

radiográfica ao longo das 26 semanas contra 76% dos pacientes tratados com placebo ( $p \leq 0,01$ ).

Ao longo das 26 semanas de acompanhamento, a taxa de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a EA foi maior no grupo que recebeu adalimumabe. Infecções graves foram observadas em proporção similar nos grupos recebendo upadacitinibe (1,8%) e adalimumabe (1,5%). Foram observadas infecções oportunistas em 0,6% dos pacientes recebendo placebo, 0,6% dos pacientes recebendo upadacitinibe e 0,3% dos pacientes recebendo adalimumabe. Cerca de 0,6% dos pacientes recebendo adalimumabe apresentaram MACEs, enquanto nenhum caso foi identificado no grupo que recebeu upadacitinibe. VTEs foram observados em 0,3% dos pacientes recebendo upadacitinibe e em 0,9% dos pacientes recebendo adalimumabe. Nenhuma morte ocorreu no grupo tratado com upadacitinibe, enquanto dois pacientes vieram a óbito no grupo de adalimumabe.

Em suma, os resultados mostraram que uma proporção significativamente maior de pacientes em tratamento com upadacitinibe + MTX atingiram os desfechos clínicos, comparativamente aos tratamentos com placebo + MTX e adalimumabe + MTX, notadamente em termos de remissão clínica, mensurada por diferentes medidas compostas, e nos desfechos reportados pelo paciente. Upadacitinibe demonstrou superioridade ao adalimumabe para taxa de resposta ACR50 e não inferioridade para o alcance de baixa atividade da doença ( $\text{DAS28-PCR} \leq 3,2$ ) na semana 12. Além disso, observou-se que o tratamento com upadacitinibe inibiu a progressão radiográfica em uma extensão maior do que o placebo. Outras informações estão disponíveis nas Tabela 5 e Tabela 6.

**Tabela 5. Desfechos de eficácia do estudo pivotal**

Estudo	Alternativa	Tempo de avaliação	DAS28 – PCR $\leq 2,6$	ACR20	ACR50	ACR70	DAS28 - PCR $\leq 3,2$	CDAI $\leq 2,8$	SDAI $\leq 3,3$	Remissão booleana
Fleischmann et al. (2019) (42) (SELECT-COMPARE)	UPA 15mg + MTX	12 semanas	29%	71%	45%	25%	45%	13%	12%	10%
	ADA 40mg + MTX		18%	63%	29%	13%	29%	8%	7%	4%
	PBO + MTX		6%	36%	15%	5%	14%	3%	3%	2%

Legenda: ADA: adalimumabe; ACR: American College of Rheumatology; DAS28-PCR: Escore de atividade da doença em 28 articulações utilizando proteína C reativa; CDAI: Índice de Atividade Clínica de Doença; SDAI: Índice de Atividade de Doença Simplificado; MTX: metotrexato; PBO: placebo; UPA: upadacitinibe.

Tabela 6. Desfechos de segurança do estudo pivotal

Estudo	Alternativa	Tempo de avaliação	EA grave (%)	DEA (%)	Infecção (%)	Infecção Grave (%)	HZ (%)	MACE
Fleischmann et al. (2019) (42) (SELECT-COMPARE)	UPA 15mg + MTX	12 semanas	3%	3%	34%	1%	<1%	0%
	ADA 40mg + MTX		4%	6%	29%	1%	<1%	<1%
	PBO + MTX		3%	2%	23%	<1%	<1%	<1%

ADA, adalimumabe; DEA, descontinuações por eventos adversos; EA, eventos adversos; HZ, Herpes zoster; MACE, *Major Adverse Cardiovascular Event* (Principais Eventos Adversos Cardiovasculares); MTX, metotrexato; PBO, placebo; UPA, upadacitinibe.

Um estudo de extensão do ensaio clínico SELECT-COMPARE conduzido por Fleischmann e colaboradores e intitulado “*Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response*” (em português, “Segurança e eficácia de upadacitinibe ou adalimumabe mais metotrexato em pacientes com artrite reumatoide por 48 semanas com mudança para terapia alternativa em pacientes com resposta insuficiente”) (58) teve o objetivo de reportar os resultados de eficácia e segurança de upadacitinibe e adalimumabe depois de 48 semanas de tratamento.

Pacientes haviam sido randomizados cegamente para receberem tratamento de resgate com upadacitinibe + MTX, adalimumabe + MTX ou placebo + MTX, sendo que o grupo recebendo placebo não foi acompanhado após a semana 26. Alguns pacientes alteraram o tratamento, sendo submetidos a tratamento de resgate com upadacitinibe, para os que haviam recebido tratamento com placebo ou adalimumabe, e adalimumabe, para os que haviam sido tratados com upadacitinibe.

Os resultados ao final das 48 semanas mostraram que o grupo que continuou tratamento com upadacitinibe + MTX apresentou maior taxa de resposta de ACR20, ACR50 e ACR70, em comparação com o grupo recebendo adalimumabe + MTX. Um percentual significativamente maior de pacientes atingiu remissão clínica (DAS28-PCR $\leq$ 2,6) após 48 meses no grupo de recebendo upadacitinibe + MTX (38%,  $p\leq$ 0,01) do que no grupo recebendo adalimumabe + MTX (28%,  $p\leq$ 0,01). Dentre os pacientes que alternaram o tratamento, de adalimumabe para upadacitinibe, 35% atingiram remissão clínica, sendo que, dentre os que alternaram de upadacitinibe para adalimumabe, 21% atingiram remissão clínica. Os resultados são exibidos na **Error! Reference source not found.**

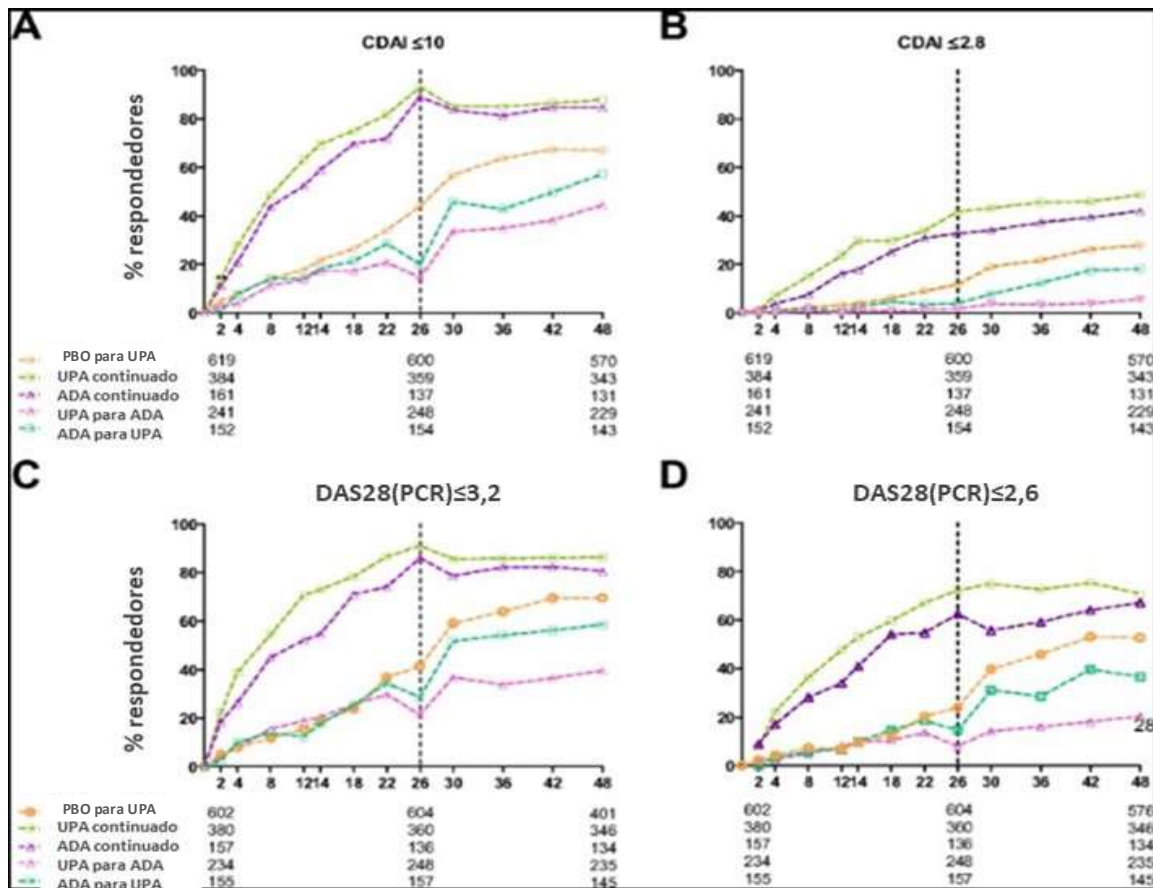


Figura 16. (A) Taxa de resposta de CDAI $\leq 10$ ; (B) Taxa de resposta de CDAI $\leq 2,8$ ; (C) Taxa de resposta de DAS28-PCR $\leq 3,2$ ; (D) Taxa de resposta de DAS28-PCR $\leq 2,6$ .  
 Legenda: ADA = adalimumabe, PBO = placebo, UPA = upadacitinibe

Após 48 semanas, 21% dos pacientes tratados com upadacitinibe + MTX e 15% dos tratados com adalimumabe + MTX atingiram remissão booleana ( $p \leq 0,05$ ). Ainda, 86% e 88% dos tratados com upadacitinibe + MTX e adalimumabe + MTX, respectivamente, não apresentaram progressão radiográfica contra 74% dos tratados com placebo + MTX ( $p \leq 0,001$ ). Pacientes que alteraram tratamento, de upadacitinibe para adalimumabe, após 3 meses e 6 meses atingiram variação média em HAQ-DI de -0,56 (95% IC -0,64 a -0,48) e -0,58 (95% IC -0,66 a -0,49), respectivamente. Dentre os que alteraram de adalimumabe para upadacitinibe, as variações médias em HAQ-DI de -0,69 (95% IC -0,79 a -0,60) e -0,73 (95% IC -0,83 a -0,63).

Ao final das 48 semanas, foram observados 12,9 (IC 95% 11,0 a 15,1) eventos adversos graves para cada 100 pacientes-ano no grupo tratado com upadacitinibe + MTX e 15,6 (IC 95% 12,2 a 19,6) no grupo tratado com adalimumabe + MTX. Respectivamente, foram identificadas 3,1 (IC 95% 2,2 a 4,2) eventos de infecção por herpes zoster nos tratados com upadacitinibe + MTX e 1,3 (IC 95% 0,5 a 2,8) nos tratados com adalimumabe + MTX. Frequência semelhante de MACEs foi observada em ambos os grupos



(upadacitinibe: 0,4 [IC 95% 0,1 a 0,9]; adalimumabe: 0,4 [IC 95% 0,1 a 1,5]). No caso de VTEs, observou-se frequência de 0,3 (IC 95% 0,1 a 0,8) e 1,1 (IC 95% 0,3 a 2,5), respectivamente. Ainda, em termos de óbitos, observou-se 0,4 (IC 95% 0,1 a 0,9) e 0,9 (IC 95% 0,2 a 2,2) eventos para cada 100 pacientes-ano, respectivamente.

O estudo conclui que as respostas observadas no grupo tratado com upadacitinibe após 26 semanas de tratamento foram mantidas ao final das 48 semanas, indicando que uma proporção maior de pacientes recebendo upadacitinibe atingiu os desfechos clínicos em comparação ao grupo recebendo tratamento com adalimumabe, incluindo baixa atividade da doença, remissão clínica e melhoras na dor e na capacidade funcional. A inibição do dano estrutural, comparado ao placebo, também foi mantida neste período de extensão, e o perfil de segurança do uso de upadacitinibe na semana 48 foi semelhante ao da semana 26. Além disso, o estudo de extensão acompanhou os pacientes que trocaram de terapia (de adalimumabe para upadacitinibe e vice-versa) após resposta insuficiente, demonstrando que eles também conseguem atingir, de forma segura, respostas clinicamente significativas após trocar de terapia.

Em junho de 2020, foi publicado o abstract intitulado “Long-term safety and effectiveness of upadacitinibe or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results at 72 weeks from the select-compare study” (59), no arquivo EULAR 2020 E-Congress, com o objetivo de reportar os resultados de segurança e eficácia de upadacitinibe em comparação a adalimumabe após 72 semanas de tratamento em pacientes com AR, do estudo de extensão do ensaio clínico SELECT-COMPARE (58), conduzido por Fleischmann e colaboradores.

Foram realizadas visitas de avaliação nas semanas 60, 72 e em seguida, a cada 12 semanas. Os eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) por 100 pacientes-ano foram sumarizados até dezembro de 2018. A eficácia foi analisada para o grupo randomizado.

O número de pacientes randomizados no início do estudo foi de 651 (upadacitinibe), 327 (adalimumabe) e 651 (placebo). Posteriormente 252 pacientes tratados com upadacitinibe passaram a receber adalimumabe, 159 tratados com adalimumabe passaram a receber upadacitinibe e todos os pacientes do grupo placebo foram alocados para o tratamento com upadacitinibe. Na semana 48, 1.403 pacientes foram incluídos no estudo de extensão (upadacitinibe: 1091 [565 previamente tratados com placebo; 66 resgatados do tratamento com adalimumabe; 460 continuaram o tratamento com upadacitinibe]; adalimumabe: 312 [110 resgatados do tratamento com upadacitinibe; 202 continuaram o tratamento com ADA]). As exposições cumulativas foram de 1396,7 e 515,1 por pacientes-ano para upadacitinibe e adalimumabe,

respectivamente. Upadacitinibe + MTX foi melhor tolerado como avaliado pela frequência dos EAs, incluindo EAs graves, EAs que levaram a descontinuação do tratamento, e EAs principais (infecções graves e oportunistas, malignidade, MACEs ou VTEs) (Figura 17). As taxas de EAs de principais foram geralmente comparáveis entre os pacientes tratados com upadacitinibe + MTX e adalimumabe + MTX, exceto para herpes zoster, linfopenia, desordens hepáticas e elevação de CPK que foram maiores, numericamente, com upadacitinibe + MTX. Nas semanas 60 e 72, proporções significativamente maiores de pacientes recebendo upadacitinibe + MTX alcançaram ACR 20, ACR50 e ACR70 ( $P \leq 0,01/0,001/0,001$  respectivamente), baixa atividade da doença ( $P \leq 0,001$ ) e remissão ( $P \leq 0,001$ ) em comparação aos pacientes que receberam adalimumabe + MTX (Figura 18). Também ocorreram melhoras estatisticamente significantes, em relação a dor e função no grupo tratado com upadacitinibe, na semana 72 ( $P \leq 0,01$ ).

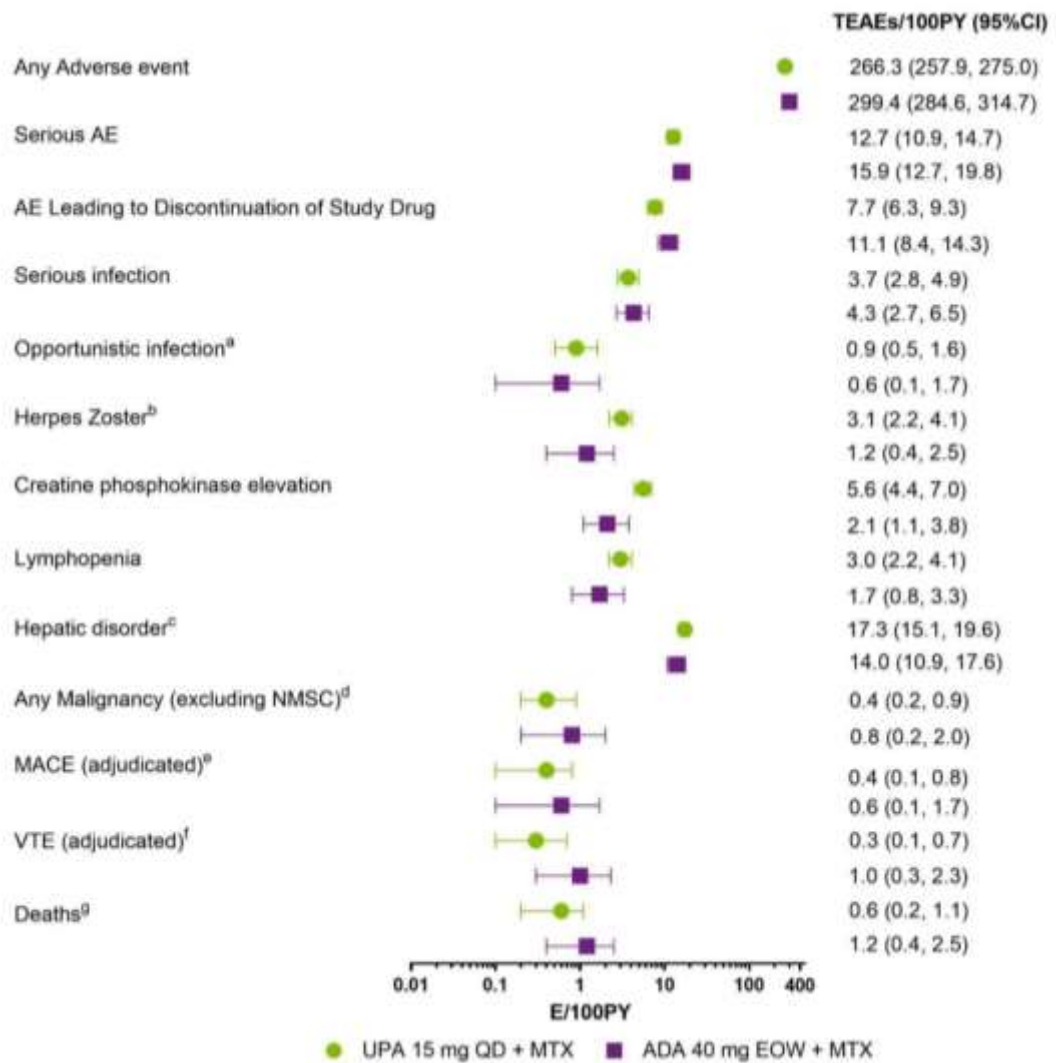


Figura 17. Eventos adversos emergentes do tratamento.



TEAE = evento adverso emergente do tratamento (do inglês – *treatment-emergent adverse event*), UPA = upadacitinibe, ADA = adalimumabe, MTX = metotrexato, NMSC = câncer de pele não melanoma, MACE = eventos cardiovasculares importantes, VTE = eventos de tromboembolismo venoso, QD = uma vez ao dia (do inglês – *quantity daily*), EOW = uma vez a cada semana (do inglês - *every other week*); <sup>a</sup>Infeções oportunistas: UPA – 4 candidíase oral, 4 candidíase esofágica, 1 aspergilose broncopulmonar, 1 faringite fúngica, 1 herpes zoster disseminada, 1 meningite Listeria, 1 infecção fúngica oral; ADA – 3 candidíase oral. <sup>b</sup>Herpes zoster – maioria em UPA foram sem gravidade e estiveram envolvidos 1 ou 2 dermatomas; <sup>c</sup>Desordens hepáticas – maioria baseada em elevações de ALT e AST; <sup>d</sup>Malignidades excluindo NMSC – UPA: 1 câncer de laringe, 1 adeno carcinoma endometrial, 1 melanoma maligno, 1 adenocarcinoma gástrico, 1 adenocarcinoma de cólon; ADA: 1 melanoma maligno, 2 câncer metastático de cólon, 1 neoplasma maligno de pulmão; <sup>e</sup>MACE (incluindo morte por eventos cardiovasculares [CV], infarto do miocárdio [IM] não fatal, acidente vascular cerebral [AVC] não fatal): UPA – 1 AVC não fatal, 3 IM não fatais, 1 morte por CV; ADA - 2 AVC não fatais, 1 morte por CV; f VTE: UPA – 1 trombose venosa profunda, 2 paciente com embolismo pulmonar (EP), 1 paciente com trombose venosa profunda e EP; ADA – 4 pacientes com EP, 1 paciente com trombose venosa profunda; <sup>g</sup>Mortes (incluindo morte não emergente do tratamento): UPA – 2 mortes (causa indeterminada/desconhecida), 1 insuficiência cardíaca, 1 morte súbita, 1 arteriosclerose da artéria coronária, 1 meningite Listeria, 1 síndrome do desconforto respiratório agudo, 1 câncer de pulmão de não pequenas células estágio IV; ADA – 1 insuficiência do ventrículo esquerdo, 1 lesão craniocerebral, 1 câncer de cólon, 1 doença mista do tecido conjuntivo, 1 carcinoma de pulmão de células escamosas estágio IV, 1 morte indeterminada.

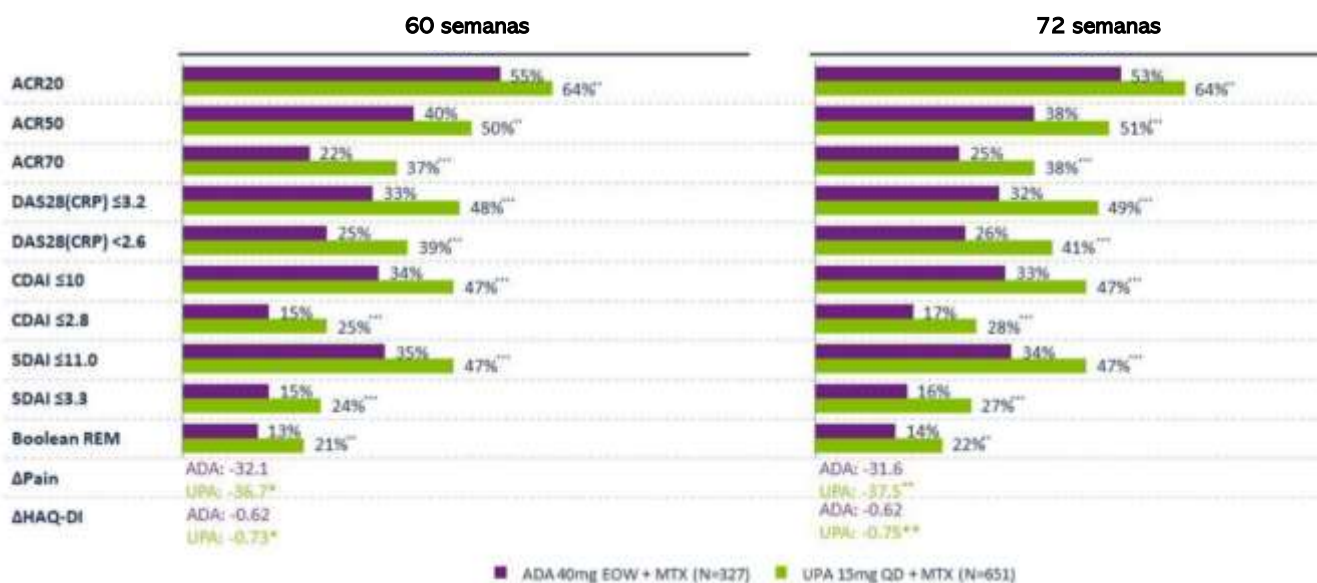


Figura 18. Desfechos de eficácia

UPA = upadacitinibe, ADA = adalimumabe, QD = uma vez ao dia (do inglês – *quantity daily*), EOW = uma vez a cada semana (do inglês - *every other week*), ACR= American College of Rheumatology, DAS28(CRP) = Escore de atividade da doença em 28 articulações utilizando proteína C reativa (do inglês, Disease Activity Score in 28 joints using C-reactive protein), CDAI = Índice clínico de atividade de doença (do inglês, Clinical Disease Activity Index), SDAI = Índice simplificado de atividade da doença (do inglês, Simplified Disease Activity Index), HAQ-DI = Índice de Incapacidade do Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ-DI) (do inglês, Health Assessment Questionnaire – Disability Index), Boolean REM = remissão booleana. \*, \*\*, \*\*\* p ≤ ,05; ,01; e ,001, respectivamente para UPA vs ADA.

Para os pacientes resgatados, método de imputação de não resposta foi utilizado para desfechos binários em resgate anteriormente à semana 26 e a abordagem da última observação efetuada foi utilizada para desfechos contínuos e binários em resgate na semana 26. Pacientes que descontinuaram o tratamento do estudo prematuramente, em qualquer tempo antes/na semana 72, método de imputação de não resposta, foi

utilizado para desfechos binários e caso de observação para desfechos contínuos. Não foram aplicados ajustes de multiplicidade.

O estudo demonstrou que o perfil de segurança do tratamento com upadacitinibe + MTX foi consistente com os dados previamente reportados e com a análise integrada de segurança de fase 3 (60,61). Pacientes tratados com upadacitinibe + MTX mantiveram altos níveis de resposta clínica, incluindo remissão clínica, em comparação ao tratamento com adalimumabe + MTX durante as 72 semanas.

#### 4.5. Avaliação da qualidade metodológica

Em relação à qualidade metodológica do ECR, que comparou os desfechos entre upadacitinibe e adalimumabe, os domínios avaliados mostraram que o estudo teve risco de viés baixo. A análise da qualidade pelo sistema GRADE (46) do único ECR incluído, que compara desfechos entre upadacitinibe e adalimumabe, resulta em alta qualidade da evidência para os desfechos de DAS28-PCR, ACR, CDAI, SDAI e HAQ-DI. No caso de eventos adversos graves, o baixo número de eventos pode indicar imprecisão nos resultados. Visto isso, este último desfecho apresenta qualidade moderada. O resultado é exibido na Tabela 7.

Tabela 7. Análise da qualidade da evidência pelo GRADE (upadacitinibe vs adalimumabe).

Upadacitinibe vs adalimumabe	
Desfecho	Classificação da evidência
DAS28-PCR	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
ACR20	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
ACR50	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
ACR70	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
CDAI	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
SDAI	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
HAQ DI	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Eventos adversos graves	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

As revisões sistemáticas incluídas compararam os desfechos de eficácia e segurança entre upadacitinibe e outros inibidores da JAK. A análise geral da evidência pelo sistema GRADE resulta em uma qualidade alta, uma vez que as RS trazem metanálises em rede robustas que avaliam a eficácia e segurança comparativa entre esses medicamentos. O resultado é exibido na Tabela 8.

**Tabela 8. Análise da qualidade da evidência pelo GRADE (upadacitinibe vs outros inibidores da JAK).**

<b>Upadacitinibe vs outros inibidores da JAK</b>	
<b>Desfecho</b>	<b>Classificação da evidência</b>
DAS28-PCR	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
ACR20	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
ACR50	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
ACR70	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Segurança	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

#### 4.6. Evidências científicas adicionais

Alguns estudos identificados nas buscas nas bases de dados não atenderam a todos os critérios de inclusão na RS, visto que não adotaram como comparador DMARDs biológicos ou outros inibidores da JAK, ou não possuíam publicação de artigos na íntegra. Porém, entende-se que sejam evidências científicas adicionais relevantes para avaliação da eficácia e segurança do Rinvoq® (upadacitinibe) no tratamento de pacientes com artrite reumatoide.

Além do estudo SELECT-COMPARE apresentado, a eficácia e segurança do Rinvoq® (upadacitinibe) foi avaliada por meio de outros estudos clínicos randomizados de fase 3: SELECT-NEXT (62), SELECT-BEYOND (63), SELECT-MONOTHERAPY (64) e SELECT-SUNRISE (65), cujos detalhes são sumarizados na Tabela 9 e descritos a seguir.

**Tabela 9. Outros ensaios clínicos randomizados do programa clínico de upadacitinibe**

<b>Estudo</b>	<b>Intervenção e comparador</b>	<b>População</b>	<b>Elegibilidade</b>
<b>SELECT-NEXT</b>	Upadacitinibe+csDMARD vs. placebo+csDMARD	Pacientes com AR ativa moderada a grave, sem resposta ao tratamento prévio com csDMARD.	Incluído como evidência adicional (placebo como comparador)
<b>SELECT-BEYOND</b>	Upadacitinibe+csDMARD vs. placebo+csDMARD	Pacientes com AR ativa moderada a grave, sem resposta ao tratamento prévio a DMARD biológico.	Incluído como evidência adicional (placebo como comparador)

<b>SELECT-MONOTHERAPY</b>	Upadacitinibe (monoterapia) vs. MTX	Pacientes com AR ativa moderada a grave, sem resposta ao tratamento prévio a MTX.	Incluído como evidência adicional (MTX como comparador)
<b>SELECT-SUNRISE</b>	Upadacitinibe+csDMARD vs. placebo+csDMARD	Pacientes com AR ativa moderada a grave, sem resposta ao tratamento prévio com csDMARD	Incluído como evidência adicional (placebo como comparador)

## SELECT-NEXT

Burmester e colaboradores publicaram os resultados do ECR fase 3 e duplo cego SELECT-NEXT (NCT02675426) no estudo intitulado “*Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*” (em português, “Segurança e eficácia de upadacitinibe em pacientes com artrite reumatoide e resposta inadequada a drogas antirreumáticas modificadoras de doença sintéticas (SELECT-NEXT): um ensaio randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de fase 3”) (62). Realizado em 35 países, o objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia e segurança de upadacitinibe em pacientes que tiveram resposta inadequada às csDMARDs. Pacientes adultos com 3 ou mais meses de AR ativa (moderada a grave) que receberam csDMARDs por pelo menos três meses (MTX, sulfassalazina ou leflunomida), em doses estáveis foram selecionados.

Os pacientes foram randomizados para receber upadacitinibe 15 mg em dose única diária + MTX (n = 221), upadacitinibe 30 mg em dose única diária + MTX (n = 219) ou placebo + MTX (n = 221), em associação com csDMARD. Os desfechos primários foram a proporção de pacientes que alcançaram ACR20 e baixa atividade de doença, segundo DAS28-PCR  $\leq 3,2$  na semana 12 de tratamento. Dentre os desfechos secundários avaliados, encontram-se a proporção de pacientes que alcançaram ACR50 e ACR70 em 12 semanas, proporção de pacientes que atingiram pontuação no DAS28-PCR  $< 2,6$ , pacientes que atingiram remissão clínica pelos critérios de pontuação CDAI  $\leq 2,8$  ou SDAI  $\leq 3,3$  e pacientes que atingiram baixa atividade de doença pelos critérios CDAI  $\leq 10$  ou SDAI  $\leq 11$ .

Os resultados demonstraram que, na semana 12, a proporção de pacientes que alcançaram ACR20 foi maior naqueles que receberam upadacitinibe na comparação com

o placebo, sendo 64% [95% IC 58% a 70%] e 66% [95% IC 60% a 73%] para upadacitinibe 15 + csDMARD e 30 mg + csDMARD, respectivamente, *versus* 36% (95% IC 29% A 42%) para placebo + csDMARD ( $p < 0,0001$  para ambas comparações). O resultado do outro desfecho primário mostrou que 48% (95% IC 42% a 55%) dos que receberam upadacitinibe 15 mg + csDMARD e 48% (95% IC 41% a 55%) dos que receberam upadacitinibe 30 mg + csDMARD atingiram DAS28-PCR menor ou igual a 3,2, enquanto que, para os que receberam placebo + csDMARD, a proporção foi de 17% (95% IC 12% a 22%).

Os resultados obtidos para os desfechos secundários podem ser observados na Figura 19. Nota-se que proporções relevantemente maiores de pacientes sob tratamento com upadacitinibe 15 mg + csDMARD e upadacitinibe 30 mg + csDMARD atingiram remissão clínica pelos critérios DAS28-PCR $\leq$ 2,6, CDAI $\leq$ 2,8 e SDAI $\leq$ 3,3, comparativamente com placebo + csDMARD. Semelhantemente, uma maior proporção de pacientes recebendo tratamento com ambos regimes de upadacitinibe + csDMARD atingiram ACR50 e ACR70 ao final da semana 12, em comparação com os pacientes que receberam placebo + csDMARD.

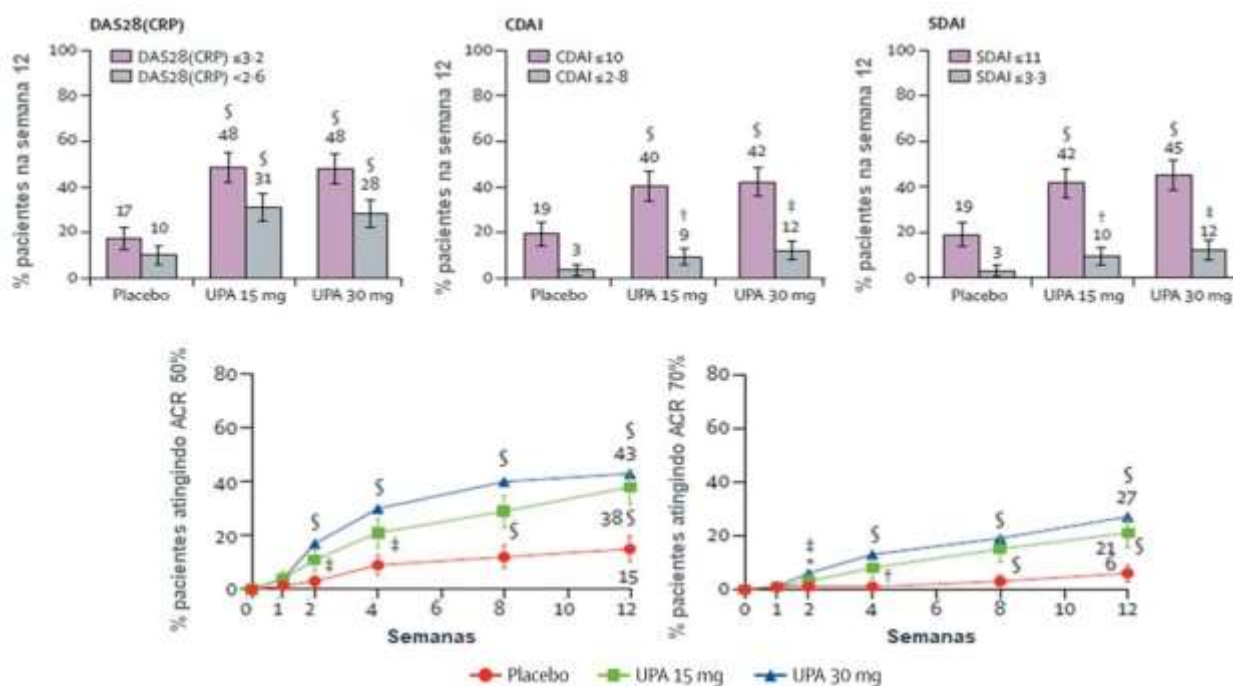


Figura 19. Resultado obtidos nos desfechos secundários para placebo, upadacitinibe 15 mg e upadacitinibe 30 mg. § $p \leq 0,0001$ .

Legenda: UPA = upadacitinibe, CRP = PCR (proteína C reativa (do inglês, C-reactive protein))

Os principais EAs reportados foram náusea, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e dor de cabeça. Mais infecções foram reportadas nos pacientes que

usaram upadacitinibe, sendo cinco consideradas sérias (três em pacientes que receberam upadacitinibe 30 mg, e um paciente que recebeu upadacitinibe 15 mg e outro, placebo). Infecção por herpes zoster foi observado em 1% dos pacientes recebendo upadacitinibe 30 mg + csDMARD e menos de 1% nos pacientes recebendo upadacitinibe 15 mg + csDMARD ou placebo + csDMARD. MACE foi observado em apenas um paciente do grupo recebendo upadacitinibe 30 mg + csDMARD, representando menos de 1% do total. Nenhuma morte foi registrada neste estudo.

Adicionalmente, Strand e colaboradores publicaram um estudo intitulado “*Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: results from SELECT-NEXT*” (em português, “Upadacitinibe melhora desfechos relatados pelos pacientes em pacientes com artrite reumatoide e resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs) sintéticos convencionais: resultados de SELECT-NEXT”) (66). O objetivo foi avaliar o efeito de upadacitinibe em desfechos relatados pelos pacientes (PRO) (do inglês, *patient-reported outcomes*) na população do estudo SELECT NEXT.

Diversos PROs foram avaliados neste estudo. Dentre eles, a Avaliação Global do Paciente sobre Atividade de Doença (PtGA) (do inglês, *Patient Global Assessment of Disease Activity*), avaliação da dor pelo paciente, avaliação da função física pelo Índice de Incapacidade do Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ-DI) (do inglês, *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*), a Qualidade de Vida Relacionada a Saúde (HRQoL) (do inglês, *Health-Related Quality of Life*) utilizando a pesquisa SF-36 (composta de uma avaliação física [PCS] e uma avaliação mental [MCS]), duração e severidade da rigidez matinal, variação média em FACIT-F e na Escala de Instabilidade no Trabalho para AR (RA-WIS).

As proporções de pacientes que reportaram diferença mínima clinicamente importante para os desfechos descritos acima são exibidas na Figura 20 abaixo **Error! Reference source not found.** Comparativamente aos pacientes recebendo tratamento com placebo + csDMARD, os pacientes que receberam upadacitinibe + csDMARD obtiveram melhorias estatisticamente significativas após 12 semanas de tratamento nos desfechos relacionados a: dor, função física, qualidade de vida, atividade global da doença, fadiga, duração e gravidade da rigidez matinal, fadiga e instabilidade no trabalho.



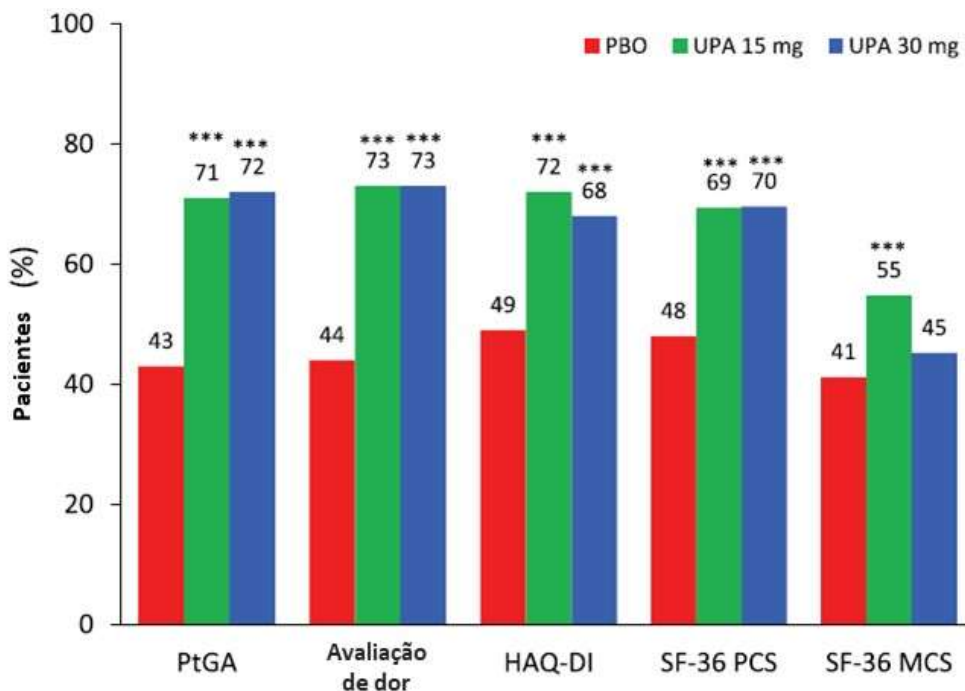


Figura 20. Resultados de alguns PROs, exibidos como a proporção de pacientes que reportaram diferença mínima clinicamente importante ( $p < 0,001$ ).

Legenda: PBO = placebo; UPA = upadacitinibe

Os autores concluíram que upadacitinibe 15 mg e upadacitinibe 30 mg resultaram em melhorias clinicamente significativas nos desfechos importantes reportados pelos pacientes, como atividade da doença por PtGA, dor, fadiga, HRQOL e outros, nos pacientes que apresentaram resposta inadequada a csDMARDs.

## SELECT-BEYOND

Genovese e colaboradores publicaram os resultados do ECR fase 3 e duplo cego SELECT-BEYOND (NCT02706847) no estudo intitulado “*Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial*” (em português, “Segurança e eficácia do upadacitinibe em pacientes com artrite reumatoide ativa refratários a drogas antirreumáticas modificadoras de doença biológicas (SELECT-BEYOND): um ensaio duplo-cego, randomizado, controlado de fase 3”) (63). Realizado em 26 países, o objetivo deste estudo foi avaliar eficácia e segurança de upadacitinibe em pacientes adultos com AR ativa moderada a grave e que tiveram resposta inadequada ou intolerância às bDMARDs, e que recebiam concomitantemente csDMARDs, em comparação com placebo.



Os pacientes foram randomizados a receberem upadacitinibe 15 mg (n = 164), upadacitinibe 30 mg (n = 165) ou placebo (n = 169), em associação com csDMARD, por 12 semanas. Na sequência, os pacientes que receberam placebo poderiam receber upadacitinibe 15 mg (n = 85) ou 30 mg (n = 84) da semana 12 em diante, de forma cega, também em associação com csDMARDs. Os desfechos primários foram a proporção de pacientes que alcançaram ACR20 e pontuação no DAS28-PCR  $\leq 3,2$  na semana 12 de tratamento. Dentre os desfechos secundários avaliados, encontram-se a proporção de pacientes que alcançaram ACR50 e ACR70 em 12 semanas, a variação da pontuação no DAS28-PCR com relação a pontuação base e a proporção de pacientes que atingiram baixa atividade de doença de doença pelos critérios CDAI  $\leq 10$  ou SDAI  $\leq 11$ . O estudo reportou os dados até a semana 24.

Na semana 12, a taxa de pacientes que alcançaram ACR20 foi de 65% (95% IC 57% a 72%) para aqueles que receberam upadacitinibe 15 mg + csDMARD, 56% (95% IC 49% a 64%) para upadacitinibe 30mg + csDMARD, e 28% (95% IC 22% a 35%) para placebo + csDMARD. DAS28(PCR)  $\leq 3,2$  (baixa atividade da doença) foi atingido por 43% (95% IC 36% e 51%) e 42% (95% IC 35% a 50%) daqueles que receberam upadacitinibe 15mg + csDMARD e upadacitinibe 30 mg + csDMARD, respectivamente, comparado com 14% (IC 95% 9% a 20%) dos que receberam placebo + csDMARD. A proporção de pacientes que receberam upadacitinibe 15 mg + csDMARD e upadacitinibe 30 mg + csDMARD que atingiram ACR50 após 12 semanas foi 34% (95% IC 27% a 41%) e 36% (95% IC 28% a 43%), respectivamente, superior aos tratados com placebo + csDMARD ( $p < 0,0001$  para ambas comparações). Com relação a outras medidas de baixa atividade da doença, observou-se um aumento relevante no número de pacientes que atingiram a pontuação de CDAI  $\leq 10$  e SDAI  $\leq 11$  dentre os tratados com upadacitinibe 15 mg + csDMARD ( $p = 0,0002$  em comparação com placebo) e upadacitinibe 30 mg + csDMARD ( $p < 0,0001$  em comparação com placebo), relativamente com os tratados com placebo + csDMARD.

Para os pacientes que receberam upadacitinibe na primeira parte do estudo, as taxas de ACR20 e ACR50 se sustentaram até a semana 24. Em relação aos pacientes que trocaram o placebo por upadacitinibe, as taxas de respostas foram similares àqueles que iniciaram com upadacitinibe ao final das 24 semanas. Melhorias em cada componente de ACR foram sustentadas ou intensificadas após 24 semanas. Ainda, a variação de DAS28-PCR e a proporção de pacientes que atingiram baixa atividade de doença, dentre os que iniciaram o estudo recebendo upadacitinibe, aumentaram ao final da semana 24.

Os EAs foram mais frequentes nos pacientes que receberam upadacitinibe 30 mg. Os principais EAs reportados no estudo foram infecção do trato respiratório superior e do trato urinário, nasofaringite e piora da AR. Durante as primeiras 12 semanas de estudo, as taxas de infecções graves nos pacientes recebendo upadacitinibe 15 mg, upadacitinibe 30 mg e placebo, concomitantemente a csDMARD, foram de 1%, 2% e 0%, respectivamente. As proporções de pacientes que reportaram infecção por herpes zoster foram 1%, 2% e 1%, respectivamente. MACE foi observado somente em pacientes do grupo de upadacitinibe 15 mg, atingindo 1% dos pacientes. Descontinuações devido a EAs foram mais frequentes em pacientes tratados com upadacitinibe 30 mg (9%). Um paciente que recebeu upadacitinibe 30 mg morreu por parada cardíaca e embolia pulmonar.

Strand e colaboradores publicaram o estudo “*Effects of upadacitinib on patient-reported outcomes: results from SELECT-BEYOND, a phase 3 randomized trial in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to biologic disease-modifying antirheumatic drugs*” (em português, “Efeitos de upadacitinibe em desfechos relatados pelos pacientes: resultados do SELECT-BEYOND, um ensaio randomizado de fase 3 em pacientes com artrite reumatoide e resposta inadequada a drogas antirreumáticas modificadoras de doença biológicas”) (67). O objetivo do estudo foi comparar as taxas de respostas e números necessários a tratar (NNTs) com upadacitinibe em comparação com placebo para PROs, além de avaliar o alcance de desfechos clinicamente significativos em pacientes com AR resistentes a tratamento prévio com bDMARDs.

Dentre os PROs avaliados neste estudo, pode-se citar a Avaliação Global do Paciente sobre Atividade de Doença (PGA), avaliação da dor pelo paciente, duração e severidade da rigidez matinal, avaliação da função física pela Índice de Incapacidade do Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ-DI) e a Qualidade de Vida Relacionada a Saúde (HRQOL) utilizando a pesquisa SF-36 (composta de uma avaliação física [PCS] e uma avaliação mental [MCS]).

As proporções de pacientes que reportaram diferença mínima clinicamente importante para os desfechos descritos acima são exibidas na Figura 21. Upadacitinibe em combinação com csDMARD foi associado à melhora em múltiplos aspectos da qualidade de vida e os pacientes alcançaram melhorias clínicas significativas na comparação com o placebo (semelhantes aos resultados do estudo SELECT-NEXT).

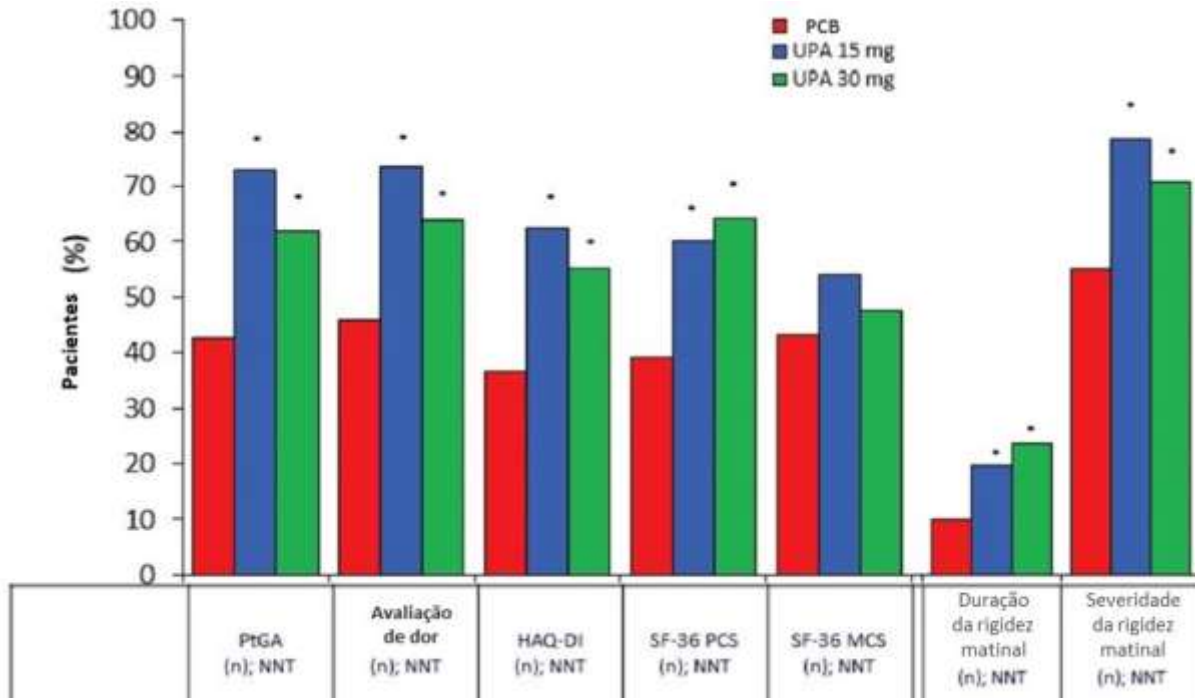


Figura 21. Resultados de alguns PROs, exibidos como a proporção de pacientes que reportaram diferença mínima clinicamente importante ( $p < 0,001$ ).  
 Legenda: PCB = placebo, UPA = upadacitinibe

Segundo avaliaram os autores, dentre os pacientes tratados com upadacitinibe, o NNT para atingir respostas clinicamente significativa nos PROs foi inferior a 10, o que é considerado favorável. Sendo assim, o upadacitinibe pode ser uma opção terapêutica para aliviar sintomas que diminuem a qualidade de vida em pacientes com AR e resposta inadequada a bDMARDs.

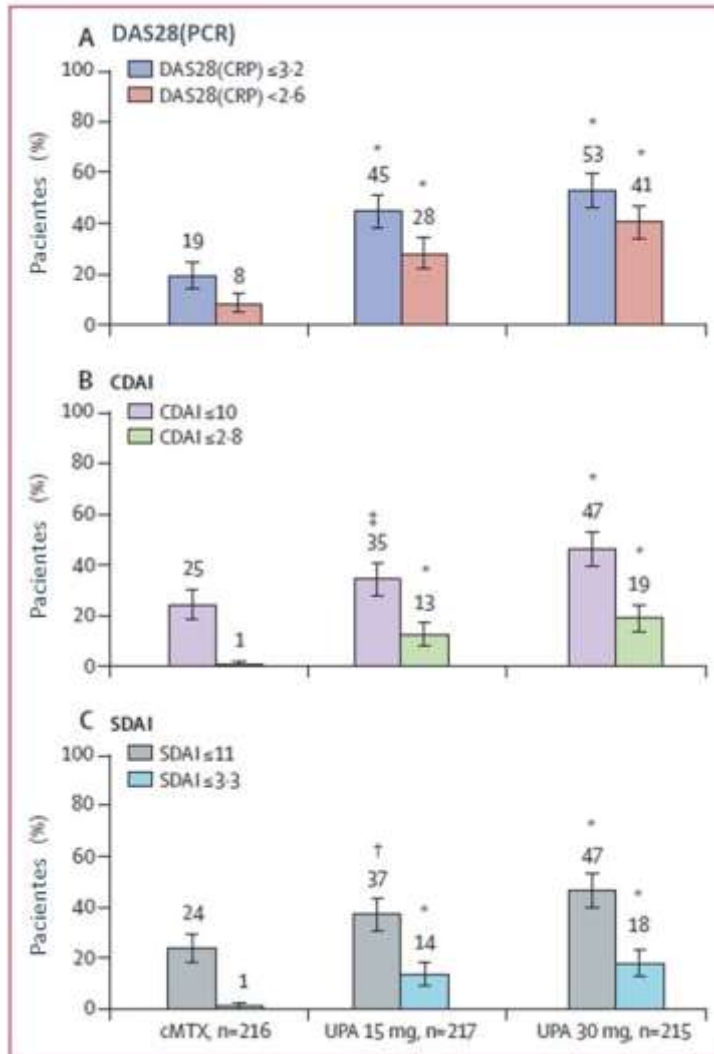
### SELECT-MONOTHERAPY

O estudo de Smolen e colaboradores intitulado “*Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study*” (em português, “Upadacitinibe como monoterapia em pacientes com artrite reumatoide ativa e resposta inadequada a metotrexato (SELECT-MONOTHERAPY): um estudo randomizado, placebo-controlado, duplo-cego de fase 3”) (64) teve o objetivo de reportar os resultados do ECR, que avaliou a eficácia e a segurança de upadacitinibe em monoterapia (após troca a partir de MTX, sem *washout*) com relação ao MTX, em pacientes adultos que tiveram resposta inadequada a MTX (NCT02706951).

Este foi um ECR fase 3 e duplo cego, realizado em 24 países, onde os pacientes foram randomizados a receberem upadacitinibe 15 mg (n = 217), upadacitinibe 30 mg (n = 215) ou MTX (n = 216), em monoterapia. Na semana 14, os pacientes que estavam sendo tratados com MTX passaram a receber upadacitinibe 15 mg ou 30 mg. Os desfechos primários foram a proporção de pacientes que alcançaram ACR20 e de pacientes que atingiram DAS28-PCR  $\leq 3,2$  na semana 14 de tratamento. Dentre os desfechos secundários avaliados estão as proporções de pacientes que atingiram ACR50 e ACR70 em 14 semanas e a proporção de pacientes que atingiu DAS28-PCR  $< 2,6$  em 14 semanas. Desfechos adicionais incluídos foram as proporções de pacientes que atingiram baixa atividade de doença, caracterizada por CDAI $\leq 10$  ou SDAI $\leq 11$ , remissão clínica, caracterizada por CDAI $\leq 2,8$  ou SDAI $\leq 3,3$  e remissão booleana, e variações no índice HAD-DI.

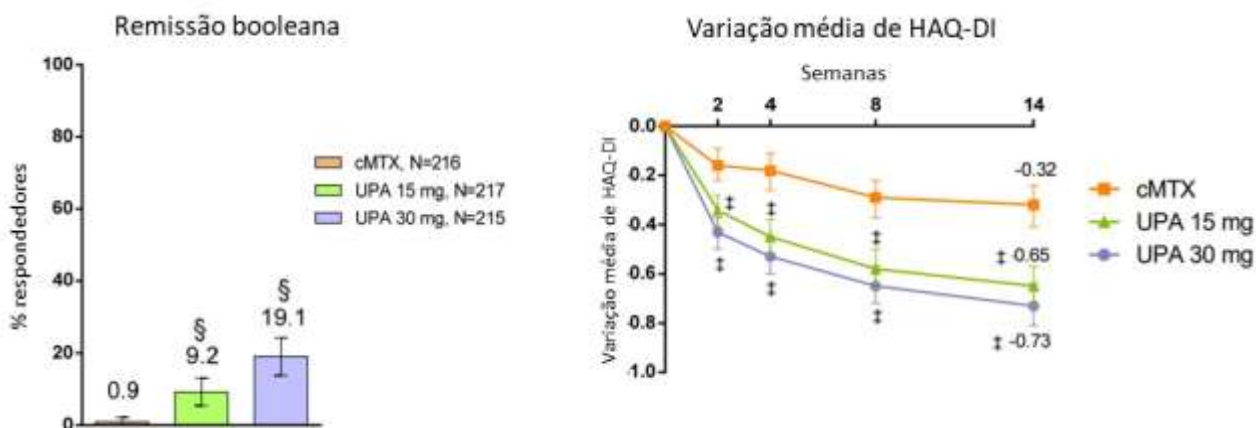
A proporção de pacientes que alcançaram ACR20 foi maior naqueles que receberam upadacitinibe, sendo 68% (95% IC 62% a 74%) para a dosagem de 15 mg e 71% (95% IC 65% a 77%) para 30 mg, comparados com MTX (41% [IC 95% 35% a 48%]) ( $p < 0,0001$  em ambas as comparações *versus* MTX). Similarmente, mais pacientes que receberam upadacitinibe alcançaram DAS28-PCR  $\leq 3,2$ , sendo 45% (95% IC 38% a 51%) dentre os que receberam upadacitinibe 15 mg, 53% (95% IC 46% a 60%) nos que receberam upadacitinibe 30 mg e 19% (95% IC 14% a 25%) dentre os tratados com MTX ( $p < 0,0001$  em ambas as comparações *versus* MTX). As proporções de pacientes que atingiram ACR50 após 14 semanas nos grupos recebendo upadacitinibe 15 mg, upadacitinibe 30 mg e MTX foram 42% (95% IC 35% a 49%), 52% (95% IC 45% a 59%), 15% (95% IC 11% a 20%), respectivamente ( $p < 0,0001$  em ambas as comparações *versus* MTX).

Uma maior proporção de pacientes que atingiram remissão clínica por DAS28-PCR  $< 2,6$ , baixa atividade da doença e remissão clínica pelo CDAI e SDAI foi observada nos grupos tratados com upadacitinibe 15 mg e upadacitinibe 30 mg, comparativamente com MTX. Os resultados destes últimos desfechos são exibidos na Figura 22. Os resultados obtidos para os desfechos de remissão booleana e variação média de HAQ-DI mostram que pacientes tratados com upadacitinibe atingiram resultados significativamente melhores em comparação com os pacientes tratados com MTX ( $p \leq 0,0001$  e  $P \leq 0,001$ , respectivamente), como pode ser observado na Figura 23.



**Figura 22. Resultados dos desfechos associados ao DAS28(PCR), CDAI e SDAI após 14 semanas de tratamento.**

Legenda: \*  $P \leq 0.05$ , †  $P \leq 0.01$ , ‡  $P \leq 0.001$ , §  $P \leq 0.0001$  versus MTX. As barras representam o IC 95%. MTX: metotrexato; UPA = upadacitinibe.



**Figura 23. Resultados dos desfechos de remissão booleana e variação média de HAQ-DI após 14 semanas de tratamento.**

Legenda: \* P≤0.05, † P≤0.01, ‡ P≤, 0.001, § P≤0.0001 versus MTX. As barras representam o IC 95%. MTX: metotrexato; UPA = upadacitinibe.

Dentre os eventos adversos reportados durante o estudo, EAs graves foram observados em 5% dos pacientes recebendo upadacitinibe 15mg e em 3% dos pacientes recebendo upadacitinibe 30 mg ou MTX. A proporção de pacientes que descontinuaram o estudo devido a um EA foi ligeiramente maior no grupo recebendo upadacitinibe 15 mg (4%) com relação aos outros (upadacitinibe 30 mg: 3%; MTX: 3%). Menos de 1% dos pacientes recebendo upadacitinibe 15 mg ou MTX apresentaram infecções sérias e nenhum do grupo recebendo upadacitinibe 30 mg apresentou este EA. Infecções por herpes zoster foram observadas em menos de 1% dos tratados com MTX, 1% dos tratados com upadacitinibe 15 mg e 3% dos tratados com upadacitinibe 30 mg. VTE foi observado somente em um paciente do grupo tratado com upadacitinibe 15 mg e MACES foram reportados em menos de 1% dos pacientes tratados com upadacitinibe 15 mg e 1% no grupo de upadacitinibe 30 mg, sendo que nenhum caso foi observado dentre os tratados com MTX. Somente um paciente (<1%) morreu durante o estudo, sendo do grupo de upadacitinibe 15 mg, por um derrame hemorrágico devido à ruptura de aneurisma.

Os autores concluíram que upadacitinibe apresentou perfil de risco-benefício favorável em monoterapia, estando associado a diversas melhoras significativas em desfechos clínicos. Sendo assim, pode ser uma opção terapêutica para pacientes com AR e intolerantes a metotrexato ou que preferem tratamento sem csDMARD concomitante.

## SELECT-SUNRISE

O estudo conduzido por Kameda e colaboradores intitulado “*Efficacy and safety of upadacitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis (SELECT-SUNRISE): a*



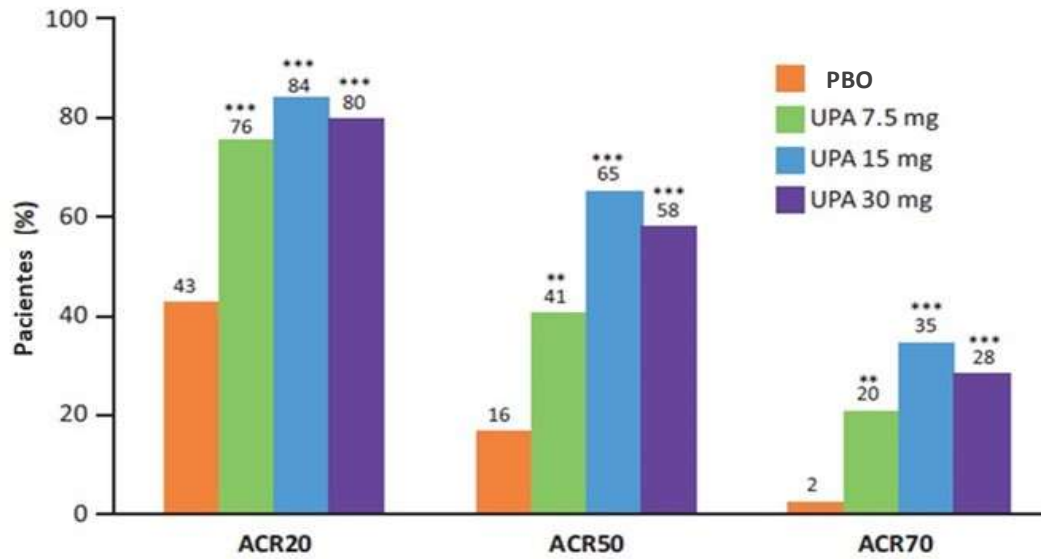
*placebo-controlled phase IIb/III study*” (em português, “Eficácia e segurança de upadacitinibe em pacientes Japoneses com artrite reumatoide (SELECT-SUNRISE): um estudo placebo-controlado de fase IIb/III”) (65) teve o objetivo de reportar os resultados de um ECR de fase 2b/3 conduzido em 49 centros no Japão que avaliou a eficácia e segurança de upadacitinibe em doses diárias de 7,5 mg, 15 mg, e 30 mg em comparação ao placebo, todos com dose estável de csDMARDs concomitante, no tratamento de pacientes adultos da população japonesa com AR moderada a grave e com resposta inadequada a csDMARDs.

O desfecho primário de eficácia avaliado foi a proporção de pacientes que atingiram ACR20 depois de 12 semanas. Dentre os desfechos secundários em 12 semanas avaliados, estão as proporções de pacientes que atingiram ACR50 e ACR70, a proporções de pacientes que atingiram DAS28-PCR $\leq$ 3,2 (baixa atividade de doença) e DAS28-PCR $<$ 2,6 (remissão clínica) e variações médias no índice HAQ-DI, na severidade e duração da rigidez matinal, na medida do SF-36, PCS, do FACIT-F e na Escala de Instabilidade no Trabalho para AR (RA-WIS). Desfechos secundários adicionais avaliados foram a proporção de pacientes que atingiram baixa atividade da doença, caracterizado pelos critérios de SDAI $\leq$ 11 ou CDAI $\leq$ 10, e que atingiram remissão clínica pelos critérios SDAI $\leq$ 3,3 ou CDAI $\leq$ 2,8.

O ECR incluiu 197 pacientes japoneses, randomizados para receberem tratamento com upadacitinibe 7,5 mg (n=49), upadacitinibe 15 mg (n=49), upadacitinibe 30 mg (n=50) ou placebo (n=49).

Os resultados mostraram que, após 12 semanas, as proporções de pacientes que atingiram ACR20 para os grupos recebendo upadacitinibe 7,5 mg + csDMARD, upadacitinibe 15 mg + csDMARD, upadacitinibe 30 mg + csDMARD e placebo + csDMARD foram 75,5% (95% IC 63,5 a 87,6), 83,7% (95% IC 73,3 a 94,0), 80,0% (95% IC 68,9 a 91,1) e 42,9% (95% IC 29,0 a 56,7) (P $<$ 0.001 para cada grupo recebendo upadacitinibe *versus* placebo). Resultados de ACR50 e ACR70 também mostraram a superioridade de upadacitinibe + csDMARD com relação a placebo + csDMARD, sendo que os pacientes recebendo upadacitinibe 15 mg e upadacitinibe 30 mg obtiveram resultados numericamente maiores de resposta do que upadacitinibe 7,5 mg. Os resultados para ACR20, ACR50 e ACR70 após 12 semanas são exibidos na Figura 24.

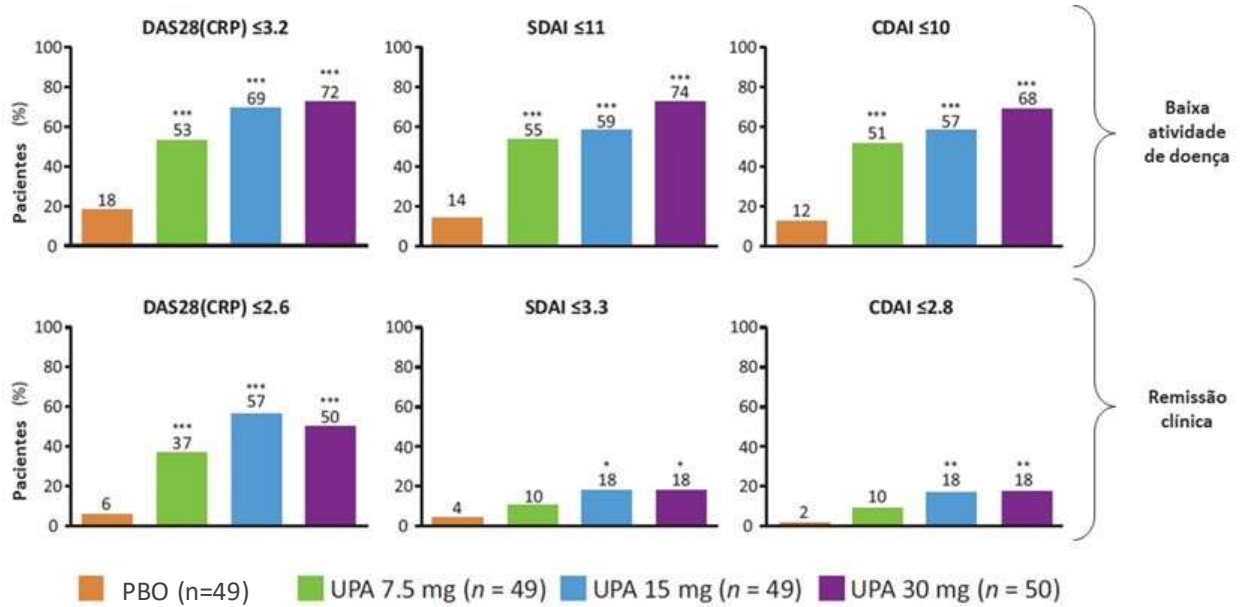




\*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < .001$  vs PBO

Figura 24. Resultados de respostas a ACR após 12 semanas.  
 Legenda: PBO = placebo; UPA = upadacitinibe

Ainda, observa-se que upadacitinibe + csDMARD foi mais eficaz do que placebo + csDMARD ao proporcionar que mais pacientes atingissem baixa atividade de doença e remissão clínica pelos critérios DAS28-PCR, CDAI e SDAI. Os resultados mais significativos foram observados para upadacitinibe 15 mg e upadacitinibe 30 mg. Os resultados de baixa atividade de doença e remissão clínica depois de 12 semanas são exibidos na Figura 25.



\*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < .001 vs PBO

**Figura 25. Resultados de baixa atividade de doença e remissão clínica após 12 semanas.**  
 Legenda: PBO = placebo; UPA = upadacitinibe; CRP = PCR (proteína C reativa (do inglês, C-reactive protein))

Os resultados de alguns desfechos reportados pelos pacientes (PROs) também indicaram que os pacientes tratados com upadacitinibe 7,5 mg, 15 mg e 30 mg, em combinação com csDMARD, apresentaram melhoras significativas em comparação com placebo + csDMARD. Os resultados das variações médias em HAQ-DI, SF-36, severidade e duração da rigidez matinal, FACIT-F e RA-WIS após 12 semanas são exibidos na Figura 26 a seguir.

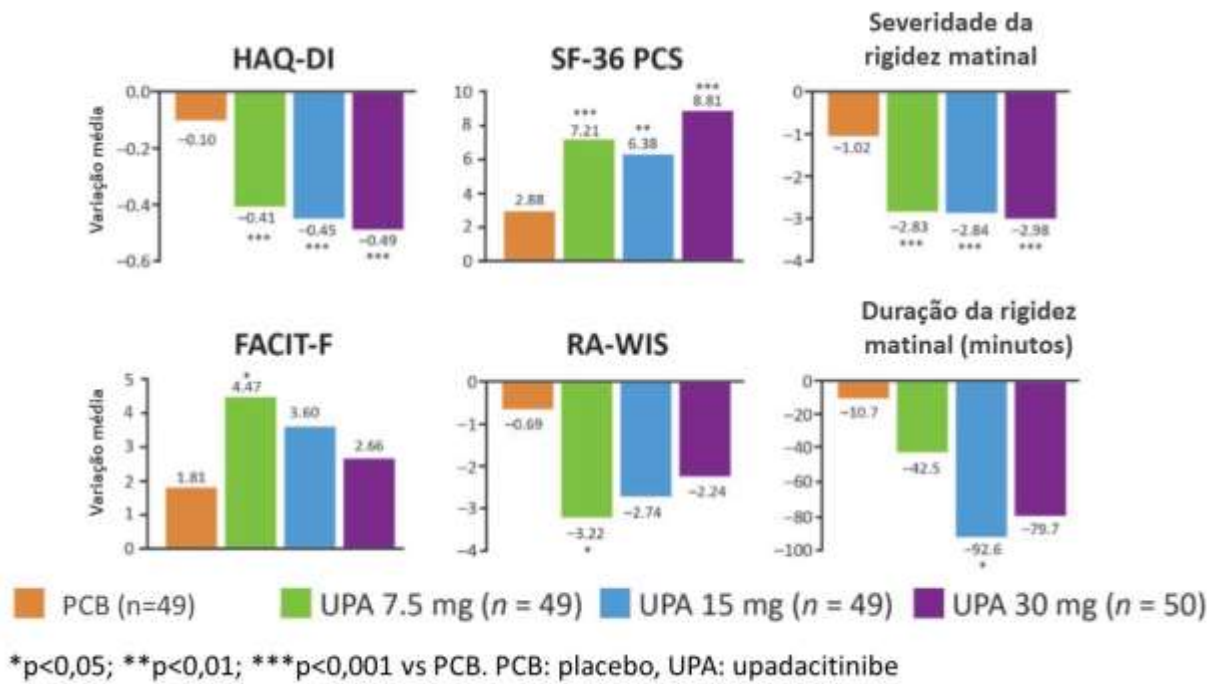


Figura 26. Resultados de desfechos reportados pelos pacientes após 12 semanas.

Dentre os eventos adversos reportados, EAs graves foram observados em 10,0% dos tratados com upadacitinibe 30 mg, 2,0% dos tratados com upadacitinibe 15mg e upadacitinibe 7,5 mg e em nenhum do grupo de placebo. EAs que levaram à descontinuação do tratamento foram observados somente nos grupos de upadacitinibe 15 mg (2,0%) e upadacitinibe 30 mg (14,0%). Infecções sérias foram observados em 6,0% dos pacientes do grupo de upadacitinibe 30 mg e 2,0% no grupo de upadacitinibe 15 mg. Infecções por herpes zoster foram reportadas por 6,0% dos tratados com upadacitinibe 30 mg, 2,0% dos tratados com upadacitinibe 7,5 mg e placebo e em nenhum dos tratados com upadacitinibe 15 mg. Doenças hepáticas foram reportadas por 4,1% dos pacientes tratados com upadacitinibe 15 mg e placebo, 2,0% dos tratados com upadacitinibe 30 mg e em nenhum dos tratados com upadacitinibe 7,5 mg. Não foram reportados MACEs, VTEs ou mortes durante o estudo.

Os autores do estudo concluíram que upadacitinibe 15 mg apresentou perfil risco-benefício mais favorável na população em questão com relação aos tratamentos avaliados. Os resultados sugerem que o upadacitinibe seja uma opção de tratamento favorável a pacientes japoneses com AR e resposta inadequada a csDMARDs.

**Jegatheeswaran et al. (2019) (54)**

Jegatheeswaran e colaboradores desenvolveram o estudo intitulado “*Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review*” (em português, “Comparação de inibidores de Janus quinase no tratamento de artrite reumatoide: uma revisão sistemática da literatura”) (54), em que realizaram uma RS, incluindo somente ECRs, com o objetivo de avaliar os riscos e benefícios dos inibidores de JAK (entre eles tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe), no tratamento da AR em pacientes tratados previamente com csDMARDs ou bDMARDs, em combinação ou não com csDMARDs.

Os desfechos de eficácia analisados foram as taxas de resposta de ACR20, ACR50 e ACR70, e o número de pacientes que atingiram remissão clínica, caracterizado pela pontuação de DAS28-PCR menor que 2,6, e baixa atividade da doença, caracterizado por DAS28-PCR<3,2.

Os estudos incluídos na RS apontam que tanto upadacitinibe 15 mg quanto upadacitinibe 30 mg proporcionaram melhora estatisticamente significativa em ACR20, ACR50 e ACR70. De forma semelhante, upadacitinibe em ambas as doses proporcionou melhora na pontuação DAS28-PCR, sendo que de 40 a 50% dos pacientes atingiram baixa atividade da doença após 12 semanas. Ainda, foram observadas melhoras significativas na qualidade de vida, função física, fadiga e severidade e duração da rigidez matinal.

De maneira geral, o estudo conclui que os inibidores de JAK possuem benefício comprovado em comparação ao placebo. Em comparação a pacientes com resposta inadequada ao MTX e tratados com adalimumabe, upadacitinibe e baricitinibe apresentaram melhor resposta ao tratamento, enquanto tofacitinibe teve resposta similar. Em relação a classe dos inibidores de JAK, o estudo menciona que a taxa de infecções graves é similar à taxa encontrada com outras terapias para AR, porém há maior risco de reativação de HZ.

**4.7. Considerações finais**

Na presente revisão sistemática de literatura, foram identificados um ECR e seis RS que respondem à pergunta PICOS estruturada. Seus resultados destacam os benefícios clínicos alcançados pelos pacientes com AR ativa moderada a grave que foram tratados com upadacitinibe durante os estudos clínicos, associados a um bom perfil de segurança. Os estudos adicionais descritos também evidenciaram a eficácia e o perfil de segurança bem caracterizado do upadacitinibe, em monoterapia ou em combinação

com csDMARDs, principalmente na população com falha aos tratamentos prévios de primeira linha com csDMARDs.

Segundo recomendado por diretrizes nacionais e internacionais, o objetivo da estratégia de tratamento de pacientes de AR deve ser atingir remissão clínica sustentada ou, quando não possível, a baixa atividade de doença. As metanálises de rede descritas sugerem a superioridade numérica do upadacitinibe com relação ao baricitinibe, ao proporcionar que mais pacientes atinjam remissão clínica e/ou baixa atividade da doença ao final de 12 semanas ou mais de tratamento. As análises SUCRA e comparações entre o adalimumabe e inibidores das JAK realizadas nas metanálises evidenciam ainda a superioridade de upadacitinibe em alcançar maiores taxas de remissão clínica quando comparado a tofacitinibe. No mais, também é possível observar, pelos resultados das metanálises, tendência semelhante com relação aos desfechos de ACR20, ACR50 e ACR70.

Apesar de as metanálises não serem conclusivas, no âmbito de segurança, acerca das diferenças entre upadacitinibe e outros inibidores da JAK e DMARDs biológicos, mostrando uma tendência de que as diferenças não são estatisticamente significativas, o corpo de evidência clínica confirma o bom perfil de tolerabilidade de upadacitinibe.

Nos estudos clínicos, upadacitinibe mostrou benefícios significativos em importantes desfechos reportados pelos pacientes e que impactam diretamente na percepção destes sobre o tratamento da doença. Tanto em comparação ao placebo + csDMARD como comparado ao adalimumabe + csDMARD, upadacitinibe trouxe melhoras significativas na incapacidade física mensurada pelo HAQ-DI, na dor, na fadiga, na rigidez matinal e na qualidade de vida mensurada pelo SF-36. Observou-se também que o upadacitinibe inibe a progressão radiográfica de forma significativa em relação ao placebo e de forma semelhante ao efeito de adalimumabe vs. placebo, apontando que é igualmente capaz de limitar o dano estrutural decorrente da progressão da AR (42).

Ademais, ressalta-se que o SELECT-COMPARE demonstrou que o tratamento com upadacitinibe proporciona benefício significativamente maior em termos de proporção de pacientes que atingem remissão clínica e baixa atividade da doença, em comparação com adalimumabe (42), com estes resultados sustentados ao longo das 472 semanas de acompanhamento dos pacientes (58, 59). Por outro lado, os resultados de estudos clínicos de baricitinibe (68) e tofacitinibe (69) mostraram que, para desfechos de remissão clínica, as tecnologias não apresentaram taxas significativamente maiores de remissão em comparação ao adalimumabe. Diferente dos estudos de superioridade versus adalimumabe apresentados por upadacitinibe e baricitinibe, o estudo de

comparação de tofacitinibe e adalimumabe é de não inferioridade, e por isso não existem dados que demonstrem uma maior eficácia de tofacitinibe em nenhum dos desfechos analisados (69). Os resultados das metanálises encontradas corroboram com este fato, colocando tofacitinibe como o único inibidor da JAK sem superioridade estatística quando comparado a adalimumabe, além de ocupar a última posição no ranking SUCRA para remissão clínica (52,55).

Desta forma, o upadacitinibe é o único inibidor da JAK aprovado no Brasil com taxas de remissão estatisticamente maiores que um anti-TNF e representa, portanto, uma opção de tratamento com grande potencial de alcançar as metas de remissão clínica estabelecidas para a AR no PCDT e diretrizes das sociedades brasileira e internacionais (5, 15, 16, 25) e preencher, assim, as lacunas terapêuticas que ainda não são atendidas para grande parte dos pacientes.

Por fim, destaca-se os estudos do programa de desenvolvimento clínico de upadacitinibe que incluíram pacientes brasileiros, como demonstrado no quadro abaixo, reforçando a validade da eficácia de upadacitinibe para a população brasileira. Os estudos SELECT EARLY (70), SELECT CHINA (71), SELECT CHOICE (72) não foram incluídos neste dossiê por não responderem à pergunta PICO estabelecida.

Estudo	Intervenção vs. Comparadores	N de centros incluídos no Brasil	N de pacientes brasileiros randomizados
<b>SELECT-COMPARE</b>	UPA+MTX vs. PBO+MTX	7	50
	UPA+MTX vs. ADA+MTX		
<b>SELECT-EARLY</b>	UPA +csDMARD vs. PBO +csDMARD	6	48
<b>SELECT- CHINA</b>	UPA+ csDMARD vs. PBO +csDMARD	5	52
<b>SELECT- CHOICE</b>	UPA (monoterapia) vs. MTX	8	59

Legenda: UPA = upadacitinibe; ADA = adalimumabe; MTX = metotrexato; PBO = placebo

## 5. Avaliação por agências internacionais de ATS

Foram avaliadas as recomendações de agências internacionais responsáveis por Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS) acerca de Rinvoq® (upadacitinibe).

### **5.1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadá)**

A Agência Canadense para Drogas e Tecnologias em Saúde (da sigla em inglês, CADTH) publicou suas recomendações sobre reembolso de Rinvoq® (upadacitinibe) (73). O medicamento está indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave e com resposta inadequada ou intolerância a metotrexato.

O CADTH recomenda que o Rinvoq® (upadacitinibe) seja reembolsado para uso em monoterapia ou em combinação com csDMARDs no tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave somente caso os seguintes critérios sejam atendidos:

- Pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave em doses estáveis de DMARDs que apresentaram resposta inadequada ou intolerância a metotrexato;
- Rinvoq® não deve ser utilizado em combinação com outros DMARDs biológicos ou inibidores da JAK.
- O tratamento deve ser descontinuado caso o paciente não atinja o critério ACR20 após 12 semanas;
- O paciente deve estar sob cuidado de um reumatologista;
- A dose diária de Rinvoq® (upadacitinibe) não deve exceder 15 mg;
- O plano de custo do Rinvoq® (upadacitinibe) não deve exceder o plano de custo de tratamento com o bDMARD ou tsDMARD reembolsado para o tratamento de AR moderada a grave.

### **5.2. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Austrália)**

O Comitê Consultivo de Benefícios Farmacêuticos (PBAC) da Austrália publicou suas recomendações acerca do reembolso de Rinvoq® (upadacitinibe) (74). O medicamento é indicado para tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide grave.

O PBAC recomenda a inclusão de Rinvoq® (upadacitinibe) na lista do *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) do Departamento de Saúde do governo australiano sob o critério base de custo-minimização contra o DMARD biológico menos



custoso no tratamento de AR. O PBAC destacou que, apesar de a necessidade clínica de um tratamento adicional ser baixa, a inclusão de uma nova alternativa terapêutica pode ser útil para alguns pacientes. A inclusão de Rinvoq® (upadacitinibe) na lista do PBS não acarretaria em custos adicionais.

Até o momento de desenvolvimento deste documento, Rinvoq® (upadacitinibe) se encontrava em processo de avaliação pelo *National Institute for Health Care and excellence* (NICE), agência de ATS do Reino Unido.

## 6. Avaliação Econômica: Custo Minimização

Conforme descrito no PCDT (5), os DMARDs biológicos apresentam perfis de eficácia e segurança semelhantes, sendo que não há preferência de uso por determinado medicamento dentro da classe. Ainda, tofacitinibe, único inibidor da JAK descrito no PCDT mais atualizado, apresenta perfil de eficácia semelhante aos bDMARDs. Entende-se que haja uma escassez de estudos clínicos que avaliem comparativamente os desfechos clínicos de upadacitinibe com todos os inibidores da JAK e bDMARDs.

No entanto, como descrito na revisão sistemática, observa-se que Rinvoq® apresenta, através de um estudo *head-to-head*, superioridade a adalimumabe, um dos bDMARDs disponíveis no SUS, com relação a maioria dos desfechos de eficácia e apresenta equivalência com relação aos desfechos de segurança (42), além de ser o único inibidor da JAK com taxas de remissão estatisticamente maiores que adalimumabe. As metanálises avaliadas indicam que Rinvoq® apresenta superioridade numérica para desfechos de ACR20, ACR50, ACR70 e remissão clínica por DAR28(PCR) comparativamente aos outros inibidores de JAK já incorporados no SUS. O resultado de SUCRA para os desfechos analisados mostram que o Rinvoq® apresenta maior probabilidade de ser o tratamento mais eficaz, enquanto tofacitinibe a maior probabilidade de ser o tratamento menos eficaz (52). De acordo com as metanálises, upadacitinibe e baricitinibe demonstraram taxas de remissão consistentemente maiores e estatisticamente significativas quando comparados a adalimumabe, porém as análises revelaram que não existe diferença estatística na comparação entre tofacitinibe e adalimumabe. No mais, os resultados também confirmam o bom perfil de segurança e tolerabilidade da tecnologia (52).

Em linha com as recomendações do PCDT vigente, entende-se que a análise de custo-minimização (ACM) é o tipo de análise econômica mais adequada para a avaliação em questão, dado que existe suficiente evidência para assumir que upadacitinibe e baricitinibe, inibidor da Jak recém incorporado, apresentam eficácia e segurança equivalentes em pacientes com AR moderada a grave e resposta inadequada a csDMARDs. A análise de custo-minimização não é adequada, entretanto, para a comparação com adalimumabe, com o qual existem robustas evidências de superioridade, e nem com o tofacitinibe, já que não há evidências suficientes para se assumir a mesma eficácia, uma vez que as metanálises realizadas mostram uma clara tendência de superioridade do upadacitinibe quando comparado ao tofacitinibe.

### **6.1. Objetivo**

O objetivo desta avaliação é estimar os custos médicos diretos associados ao uso de upadacitinibe para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a tratamentos prévios com csDMARD, considerando como comparador o baricitinibe. Os demais tratamentos com DMARDs biológicos e inibidores da JAK presentes no SUS para esta linha de tratamento foram incluídos na análise a título de referência, de forma a se ter um panorama geral dos custos do tratamento da AR no SUS. Como resultado, pretende-se verificar qual intervenção representaria o menor custo de tratamento agregado por paciente dentro de determinado horizonte temporal.

### **6.2. Comparadores**

A tecnologia a ser avaliada nesta análise é o Rinvoq® (upadacitinibe), indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que não responderam adequadamente ou que foram intolerantes a uma ou mais drogas antirreumáticas modificadoras de doença. Atualmente, estão disponíveis no SUS medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (bDMARDs) ou sintéticos “alvo-específicos” (inibidores da JAK) para esta mesma indicação.

Como disposto no PCDT (5), o tratamento farmacológico de segunda e terceira linhas recomenda a utilização de abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe, tocilizumabe ou tofacitinibe. Ainda não contemplado no PCDT, porém já incorporado no SUS por recomendação da CONITEC em março de 2020, há o baricitinibe.

Tendo em vista estas alternativas terapêuticas disponíveis para a população de pacientes de AR moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a pelo menos um csDMARD, e considerando-se a utilização de uma análise de custo-minimização, para a qual deve existir suficiente evidência da similaridade de eficácia e segurança entre a tecnologia proposta e seu comparador, optou-se por adotar o baricitinibe como comparador para o desenvolvimento da ACM em questão. Para se ter uma visão holística do tratamento da AR, os demais opções terapêuticas disponíveis no SUS foram incluídas na análise, apenas para referência.

### **6.3. Horizonte temporal e taxa de desconto**

O horizonte temporal adotado para a ACM foi de 2 anos, sendo o ano inicial de tratamento e o ano seguinte de manutenção. Dado o horizonte temporal, não foi adotada taxa de desconto.

### **6.4. População**

A população-alvo desta análise foi de pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com artrite reumatoide moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais tratamentos prévio com csDMARD ou bDMARD.

### **6.5. Doses e posologia dos medicamentos**

Para determinação do custo anual agregado de tratamento, é necessária a determinação do número de doses anuais e número de unidades de cada medicamento consumida por dose. Para isso, a presente análise utilizou o PCDT (5) como base para a determinação da posologia dos tratamentos. As posologias adotadas para baricitinibe e upadacitinibe tomaram como base a dose recomendada nas bulas registradas pela Anvisa. No caso de posologias baseadas em peso corporal, adotou-se como referência o peso médio calculado de um indivíduo maior de 18 anos de idade, 67,19 kg, tomando como referência dados do SIDRA/IBGE (75).

A Tabela 10 exibe a unidade, em miligramas, e posologia de cada tratamento, assim como o correspondente número de unidades por dose, considerando que não haveria compartilhamento de dose:

**Tabela 10. Unidade, posologia e número de unidades por dose para cada tratamento.**

Tratamento	Unidade	Posologia	Unidades por dose	Fonte
Adalimumabe	40 mg	40 mg a cada 2 semanas	1,0	PCDT para Artrite Reumatoide 2020 (5)
Upadacitinibe	15 mg	15 mg uma vez ao dia	1,0	Bula profissional do produto (19)
Baricitinibe	4 mg	4 mg uma vez ao dia	1,0	Bula profissional do produto (24)
Etanercepte	50 mg	50 mg uma vez por semana	1,0	PCDT para Artrite Reumatoide 2020 (5)
Golimumabe	50 mg	50 mg por mês	1,0	PCDT para Artrite Reumatoide 2020 (5)
Tofacitinibe	5 mg	5 mg duas vezes ao dia	2,0	PCDT para Artrite Reumatoide 2020 (5)
Infliximabe	100 mg	3 mg/kg semana 0, 2 e 6; 3 mg/kg a cada 8 semanas.	3,0	PCDT para Artrite Reumatoide 2020 (5)
Abatacepte IV	250 mg	750 mg na semana 0, 2 e 4; 750 mg a cada 4 semanas	3,0	PCDT para Artrite Reumatoide 2020 (5)
Abatacepte SC	125 mg	125 mg a cada semana	1,0	PCDT para Artrite Reumatoide 2020 (5)
Tocilizumabe	80 mg	8 mg/kg a cada 4 semanas	7,0	PCDT para Artrite Reumatoide 2020 (5)
Certolizumabe	200 mg	400 mg na semana 0, 2 e 4; 400 mg a cada 4 semanas.	2,0	PCDT para Artrite Reumatoide 2020 (5)
Rituximabe	500 mg	1.000 mg nos dias 0 e 14; Depois, a cada 6 meses	2,0	PCDT para Artrite Reumatoide 2020 (5)

Para determinação do número de doses no primeiro ano de tratamento e no ano seguinte de manutenção, adotou-se como referência um período de 52 semanas por ano e a posologia descrita na Tabela 10, bem como buscou-se alinhamento aos cálculos realizados pela Secretaria-Executiva da CONITEC e constantes no Relatório de Recomendação da CONITEC Nº 510 de Fevereiro/2020 (43). O resultado é exibido na Tabela 11.

Tabela 11. Quantidade de doses no primeiro ano e no ano de manutenção para cada tratamento.

	1º ano	Ano de manutenção
Tratamento	Quantidade de doses	Quantidade de doses
<b>Adalimumabe</b>	27	26
<b>Upadacitinibe</b>	365	365
<b>Baricitinibe</b>	365	365
<b>Etanercepte</b>	53	52
<b>Golimumabe</b>	12	12
<b>Tofacitinibe</b>	365	365
<b>Infliximabe</b>	8	7
<b>Abatacepte IV</b>	14	13
<b>Abatacepte SC</b>	53	52
<b>Tocilizumabe</b>	14	13
<b>Certolizumabe</b>	15	13
<b>Rituximabe</b>	4	4

## 6.6. Custos Assumidos

A ACM em questão incluiu custos médicos diretos, sendo custos com medicamentos, custos de administração de medicamentos, e custos associados a cadeia fria e desperdícios destes medicamentos.

Assumiu-se que a incorporação de upadacitinibe não alteraria custos de monitoramento, como custos associados a exames, testes e consultas, e, por isso, estes não foram considerados na análise.

### 6.6.1. Custos unitários dos medicamentos

Os custos unitários dos medicamentos para as unidades descritas na Tabela 10 foram obtidos do Painel de Preços, sistema do Ministério da Economia que divulga as compras públicas homologadas no Sistema de Compras do Governo Federal.

Para tofacitinibe, o custo unitário adotado considerou desoneração de PIS/COFINS e isenção ICMS, tirando do preço de compra (R\$ 21,35) 28,75% referente a esses impostos. No caso de baricitinibe, custo unitário adotado teve como referência o

custo proposto pelo fabricante, presente no Relatório de Recomendação da CONITEC sobre a tecnologia, também desonerado de PIS/COFINS e isento de ICMS (43).

Conforme apresentado na seção “2.5 Preço Proposto para Incorporação”, o preço adotado de Rinvoq® (upadacitinibe) foi de R\$ 30,00 por unidade (15 mg), equivalente a um preço de R\$ 900,00 por apresentação com 30 comprimidos, isento dos impostos incidentes (PIS/COFINS e ICMS) (43).

Os custos unitários por tratamento são exibidos na Tabela 12.

**Tabela 12. Custos unitários para cada tratamento.**

Tratamento	Valor	Data da compra	UASG	Fonte
Adalimumabe	R\$ 477,34	19/12/2018	250005 - DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE	Painel de Preços (76)
Upadacitinibe	R\$ 30,00	-	-	Preço proposto para incorporação
Baricitinibe	R\$ 30,33	-	-	Relatório de Recomendação da CONITEC para Baricitinibe (2020) (43)
Etanercepte	R\$ 262,26	13/01/2020	254445 - INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS	Painel de Preços (76)
Golimumabe	R\$ 1.142,70	20/12/2019	250005 - DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE	Painel de Preços (76)
Tofacitinibe	R\$ 15,21	16/12/2019	250005 - DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE	Painel de Preços (76)
Infliximabe	R\$ 797,73	19/12/2019	254445 - INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS	Painel de Preços (76)
Abatacepte IV	R\$ 351,27	02/05/2019	250005 - DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE	Painel de Preços (76)
Abatacepte SC	R\$ 261,30	02/05/2019	250005 - DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE	Painel de Preços (76)
Tocilizumabe	R\$ 164,75	05/2020	250005 - DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE	Comprasnet (77)
Certolizumabe	R\$ 453,00	07/08/2019	250005 - DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE	Painel de Preços (76)
Rituximabe	R\$ 1.676,02	13/03/2019	250005 - DEPARTAMENTO DE LOGÍSTICA EM SAUDE	Painel de Preços (76)

### 6.6.2. Custos de administração dos medicamentos

Dentre os tratamentos analisados nesta ACM, DMARD biológicos devem ser administrados por via subcutânea ou intravenosa, o que deve ser feito em estabelecimentos de saúde. Sendo assim, há um custo associado à administração destes medicamentos arcado pelas instituições que deve ser reembolsado pelo SUS. Este custo

não é aplicável aos inibidores da JAK, visto que são medicamentos de administração via oral.

De acordo com o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (78), o valor do procedimento de administração de medicamentos na Atenção Especializada é R\$ 0,63 (Maio, 2020). No entanto, Assunção-Costa e colaboradores (79) desenvolveram um estudo para analisar o valor reembolsado pelo SUS referente a administração de medicamentos biológicos, considerando tanto custos diretos e quanto indiretos, constituindo uma análise mais completa dos custos de administração de medicamentos reembolsados pelo SUS. Segundo os autores, o valor reembolsado por infusão de medicamento é de € 13,14. A partir da taxa de câmbio média do período de avaliação do estudo (novembro de 2016), obtida do Banco Central do Brasil (BCB), obtém-se um valor de R\$ 47,30 por infusão, sendo este o valor adotado na presente análise de custo-minimização.

### **6.6.3. Custos de cadeia fria e desperdícios**

Segundo Ferreira e colaboradores (80), DMARDs biológicos requerem armazenamento a uma faixa de temperatura específica (abaixo da temperatura ambiente) para garantia da qualidade dos medicamentos. Sendo assim, há custos relacionados a logística da cadeia fria e também custos de desperdícios, resultado da perda física de alguns medicamentos. O estudo estima que estes custos representem 4,46% dos custos de aquisição dos medicamentos. Os inibidores da JAK, upadacitinibe, baricitinibe e tofacitinibe, por serem de administração oral, não requerem armazenamento em cadeia fria e, por isso, evitam quaisquer custos associados.

## **6.7. Resultados**

O custo anual dos medicamentos foi calculado pela multiplicação entre o custo unitário, o número de doses anuais e o número de unidades por doses. O custo anual de administração dos medicamentos foi calculado pela multiplicação entre o custo de administração e o número de doses anuais. O custo de cadeia fria e desperdícios foi calculado como 4,46% dos custos anuais de aquisição dos medicamentos. Assim, o custo anual de tratamento se deu pela soma dos três custos descritos, sendo calculado para o primeiro ano de tratamento e para o ano de manutenção. Os resultados obtidos, assim como o custo acumulado entre o primeiro ano e o ano de manutenção, são exibidos na Tabela 13.



**Tabela 13. Custos anuais para o primeiro ano, para o ano de manutenção e o acumulado para cada tratamento.**

Tratamento	Custo (1º ano)	Custo (manutenção)	Custo (Ano 1 + manutenção)
Adalimumabe	R\$ 14.740,21	R\$ 14.194,28	R\$ 28.934,49
Upadacitinibe	R\$ 10.950,00	R\$ 10.950,00	R\$ 21.900,00
Baricitinibe	R\$ 11.070,45	R\$ 11.070,45	R\$ 22.140,90
Etanercepte	R\$ 17.026,84	R\$ 16.705,58	R\$ 33.732,42
Golimumabe	R\$ 14.891,62	R\$ 14.891,62	R\$ 29.783,25
Tofacitinibe	R\$ 11.103,30	R\$ 11.103,30	R\$ 22.206,60
Infliximabe	R\$ 20.377,84	R\$ 17.830,61	R\$ 38.208,46
Abatacepte IV	R\$ 16.073,60	R\$ 14.925,49	R\$ 30.999,08
Abatacepte SC	R\$ 16.973,69	R\$ 16.653,43	R\$ 33.627,12
Tocilizumabe	R\$ 17.527,85	R\$ 16.275,86	R\$ 33.803,71
Certolizumabe	R\$ 14.905,68	R\$ 12.918,26	R\$ 27.823,93
Rituximabe	R\$ 14.195,38	R\$ 14.195,38	R\$ 28.390,76

Como é possível observar, o tratamento mais custoso é com infliximabe, tendo valor R\$ 38.208,46 ao final de dois anos. O tratamento menos custoso, tomando como base o custo acumulado entre o primeiro ano e o ano de manutenção, é com upadacitinibe no valor de R\$ 21.900,00, seguido de baricitinibe no valor de R\$ 22.140,90. Assim o tratamento com upadacitinibe representa uma economia de R\$ 240,90 por paciente em dois anos quando comparado ao baricitinibe.

Dado o preço proposto para upadacitinibe, observa-se que o custo de tratamento com a nova tecnologia se mostra inferior ao custo de tratamento com baricitinibe, comparador para a análise. Além disso, o custo de tratamento com upadacitinibe também é menor do que todas as atuais alternativas no tratamento de segunda linha para AR moderada a grave no SUS,. Ainda, observa-se que upadacitinibe apresenta custo 24,3% inferior ao adalimumabe, *versus* o qual upadacitinibe demonstrou superioridade em desfechos de eficácia no estudo clínico randomizado de comparação direta SELECT-COMPARE, conforme apresentado na Seção 4.

### 6.8. Análise de sensibilidade

Tendo em vista que a ACM dispensa a comparação de custos com medidas de efetividade clínica, comparando apenas custos médicos diretos, não foi realizada análise de sensibilidade probabilística (*Probabilistic Sensitivity Analysis, PSA*). Desenvolveu-se uma análise de sensibilidade univariada (*One-Way Sensitivity Analysis, OWSA*) para a análise de custo-minimização.

O objetivo desta análise foi verificar os parâmetros de maior impacto na diferença de custo acumulado de tratamento entre upadacitinibe e determinado comparador. Os valores dos parâmetros foram variados em 20%, de forma que se assumiu o limite superior como sendo 120% do valor do caso base e o valor inferior, 80% do caso base. No caso do parâmetro de custo de administração de medicamentos, adotou-se como limite inferior o valor de R\$ 0,63, referente ao valor do procedimento de administração de medicamentos na Atenção Especializada, obtido do SIGTAP.

Tomando adalimumabe, versus o qual upadacitinibe demonstrou superioridade de eficácia em estudo *head-to-head*, como comparador de referência para a análise OWSA, observa-se que o parâmetro de maior impacto é o custo de aquisição de adalimumabe, seguido do custo de aquisição do upadacitinibe. O gráfico de Tornado, na Figura 27, exibe o resultado com os parâmetros de maior impacto na diferença de custo entre os tratamentos.

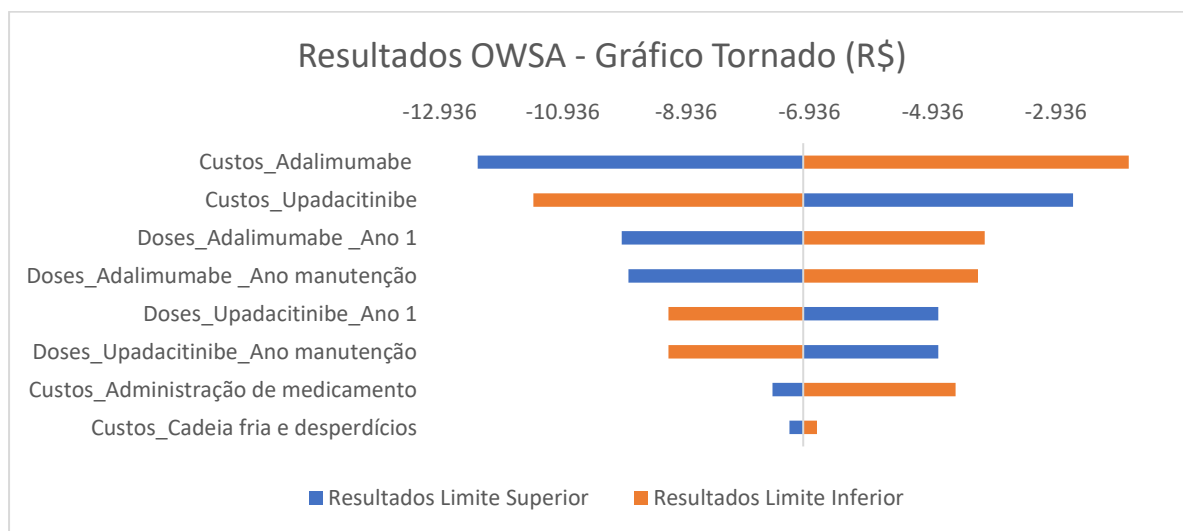


Figura 27. Gráfico de Tornado para OWSA (comparação upadacitinibe vs adalimumabe)

Na análise de sensibilidade tomando o comparador como base, baricitinibe, observa-se que os parâmetros de maior impacto são os custos de aquisição de

upadacitinibe e baricitinibe, seguido do número de doses dos medicamentos nos anos de indução e manutenção, conforme ilustrado na Figura 28.

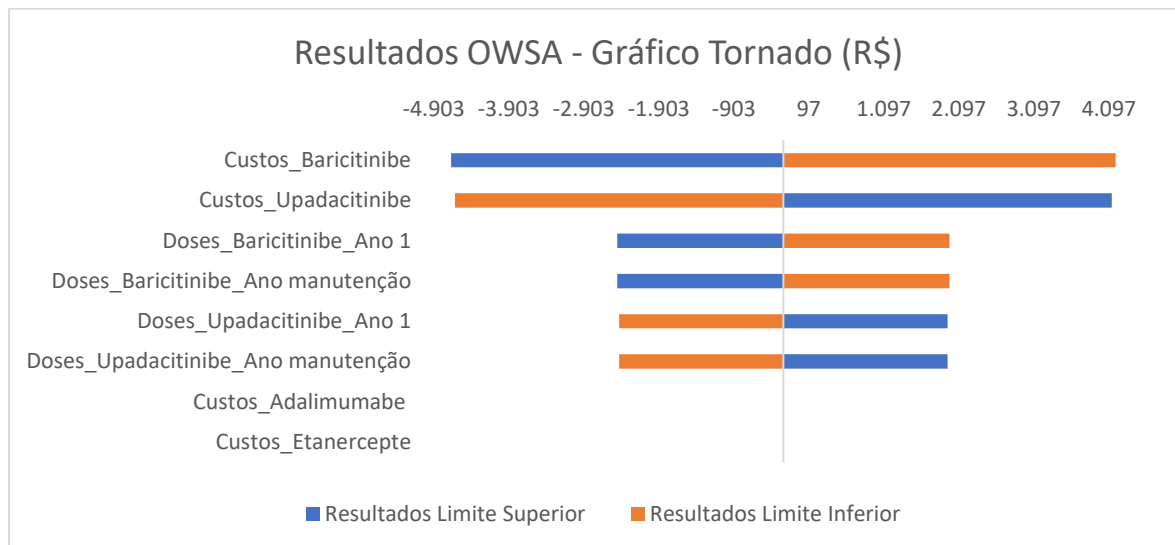


Figura 28. Gráfico Tornado para OWSA (comparação upadacitinibe vs baricitinibe)

Na análise OWSA com o tratamento atualmente mais custoso, infliximabe, como comparador, o parâmetro de maior impacto continua sendo o custo de aquisição do comparador, no entanto com maior relevância que no caso de adalimumabe. O gráfico de Tornado é exibido na Figura 29.

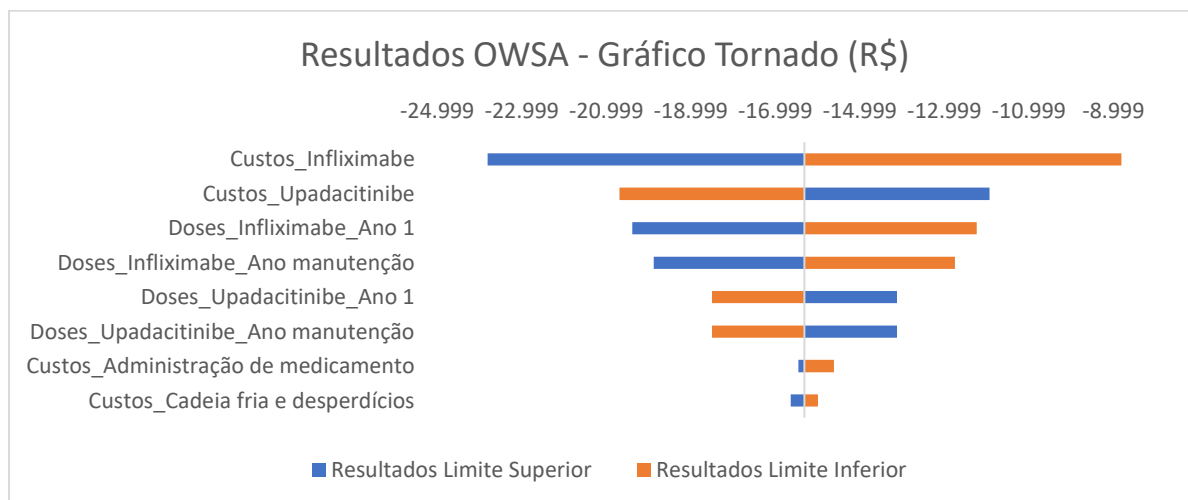


Figura 29. Gráfico Tornado para OWSA (upadacitinibe vs infliximabe)

Por fim, ressalta-se que, de modo geral, os parâmetros de maior impacto sobre o resultado do modelo de custo minimização possuem poucas incertezas associadas, uma vez que se tratam dos custos unitários de cada medicamento, os quais são captados

através dos valores mais recentes negociados para compras públicas, e da quantidade de doses anuais de cada medicamento, as quais seguem o protocolo de tratamento recomendado no PCDT vigente.

## 7. Avaliação Econômica: Impacto Orçamentário

### 7.1. Objetivo

O objetivo desta análise é estimar o impacto que a incorporação de upadacitinibe (Rinvoq®) ocasionará no orçamento do Ministério da Saúde caso seja incorporado no Sistema Único de Saúde para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide moderada a grave e com resposta inadequada ou intolerância aos tratamentos de primeira etapa com csDMARD.

### 7.2. Comparadores

Os comparadores adotados para comporem os cenários avaliados nesta análise de impacto orçamentário (AIO) são os todos tratamento farmacológico de segunda e terceira linhas contemplados no PCDT, além de baricitinibe já incorporado no SUS por recomendação da CONITEC conforme discutido na Seção 3 – “Tecnologias Alternativas”.

### 7.3. Horizonte temporal e taxa de desconto

O horizonte temporal desta análise é de 5 anos, e não é adotada taxa de desconto, conforme as diretrizes do Ministério da Saúde (81).

### 7.4. População

A população avaliada na AIO foi determinada com base no número de pacientes identificados na base ambulatorial de medicamentos (base AM) do DATASUS (82) a cada ano, de 2016 até 2019. Para isso, filtrou-se os códigos de Classificação Internacional de Doenças (CIDs) referentes à artrite reumatoide: M05.3 (artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas), M05.8 (artrite reumatoide soro-positiva não especificada), M06.0 (artrite reumatoide soro-negativa) e M06.8 (outras artrites reumatoides especificadas).

Dentre os pacientes com artrite reumatoide identificados na extração, filtrou-se somente os indivíduos sob tratamento com bDMARDs ou inibidores da JAK, adotados

como comparadores, a fim de se obter o número de pacientes elegíveis ao tratamento com upadacitinibe. O resultado é exibido na Tabela a seguir:

**Tabela 14. Número de pacientes por tratamento identificados no DATASUS de 2016 até 2019.**

<b>Tratamento</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>
ABATACEPTE IV	2.517	2.716	2.792	2.879
ABATACEPTE SC	29	931	1.733	1.818
ADALIMUMABE	16.752	17.157	18.046	19.550
CERTOLIZUMABE	1.993	2.783	3.756	5.136
TOFACITINIBE	0	0	23	3.503
ETANERCEPTE	14.421	15.011	14.481	12.430
GOLIMUMABE	4.782	5.583	5.495	5.010
INFLIXIMABE	3.637	3.723	3.793	3.891
RITUXIMABE	1.894	2.419	2.687	2.701
TOCILIZUMABE	3.045	3.907	4.538	4.915
<b>TOTAL</b>	<b>49.070</b>	<b>54.230</b>	<b>57.344</b>	<b>61.833</b>

### **7.5. Participações de mercado (*market-share*)**

A participação de mercado (*market-share*) adotada para cada tratamento foi baseada no número de pacientes identificados no DATASUS (82) (base de medicamentos) sob tratamento com os medicamentos comparadores em análise (bDMARD ou tsDMARD) no período entre janeiro e dezembro de 2019. Durante o período em análise, o baricitinibe ainda não estava incorporado no SUS e, por isso, não foi identificado na base de dados do DATASUS. A Tabela 15 exibe a participação de mercado de cada tratamento em 2019.

Tabela 15. *Market-share* dos tratamentos no SUS em 2019.

Tratamento	Número de pacientes	<i>Market-share</i>
Adalimumabe	19.550	31,6%
Upadacitinibe	0	0,0%
Baricitinibe	0	0,0%
Etanercepte	12.430	20,1%
Golimumabe	5.010	8,1%
Tofacitinibe	3.503	5,7%
Infliximabe	3.891	6,3%
Abatacepte IV	2.879	4,7%
Abatacepte SC	1.818	2,9%
Tocilizumabe	4.915	7,9%
Certolizumabe	5.136	8,3%
Rituximabe	2.701	4,4%
<b>Total</b>	<b>61.833</b>	<b>100,0%</b>

Tofacitinibe foi incorporado no SUS no final de 2016, porém pacientes tratados com o medicamento foram identificados no DATASUS (82) primariamente ao final de 2018. Visto isso, assumiu-se que, para a análise do cenário base, sem upadacitinibe e baricitinibe, haveria um aumento na participação de mercado de tofacitinibe pelos anos subsequentes a 2019. Este aumento estaria alinhado com o aumento de *market-share* proposto pelo fabricante do tofacitinibe, disponível no Relatório de Recomendação da CONITEC sobre a tecnologia (83), alcançando participação de 16% de mercado em 5 anos. Este aumento representa uma diminuição proporcional e homogênea na participação de mercado dos outros tratamentos. A projeção de *market-share* dos tratamentos ao longo do horizonte temporal no cenário base sem baricitinibe e upadacitinibe é exibido a seguir:

Tabela 16. *Market-share* ao longo do horizonte temporal no cenário base sem baricitinibe e upadacitinibe.

Tratamento	2021	2022	2023	2024	2025
Adalimumabe	30,5%	29,5%	28,8%	28,2%	28,2%
Upadacitinibe	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Baricitinibe	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Etanercepte	19,4%	18,8%	18,3%	17,9%	17,9%
Golimumabe	7,8%	7,6%	7,4%	7,2%	7,2%
Tofacitinibe	9,0%	12,0%	14,0%	16,0%	16,0%
Infliximabe	6,1%	5,9%	5,7%	5,6%	5,6%
Abatacepte IV	4,5%	4,3%	4,2%	4,1%	4,1%
Abatacepte SC	2,8%	2,7%	2,7%	2,6%	2,6%

Tocilizumabe	7,7%	7,4%	7,2%	7,1%	7,1%
Certolizumabe	8,0%	7,7%	7,6%	7,4%	7,4%
Rituximabe	4,2%	4,1%	4,0%	3,9%	3,9%
<b>Total</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

Dada a incorporação de baricitinibe ao SUS em 2020 (43), assume-se que o tratamento apresentará aumento na sua participação progressivamente ao longo dos anos subsequentes. Nesta AIO, assume-se que este aumento na participação de baricitinibe estaria alinhado com a projeção feita pelo fabricante do baricitinibe e disponível no Relatório de Recomendação da CONITEC sobre a tecnologia (43). Tomando como base o cenário exibido na Tabela 16, este aumento representa uma diminuição proporcional e homogênea na participação de mercado dos outros tratamentos, inclusive tofacitinibe. O *market-share* dos tratamentos ao longo do horizonte temporal no cenário base com baricitinibe e sem upadacitinibe é exibido a seguir:

**Tabela 17. Market-share ao longo do horizonte temporal no cenário base com baricitinibe e sem upadacitinibe.**

Tratamento	2021	2022	2023	2024	2025
Adalimumabe	29,9%	27,7%	25,9%	24,8%	23,9%
Upadacitinibe	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Baricitinibe	2,0%	6,0%	10,0%	12,0%	15,0%
Etanercepte	19,0%	17,6%	16,5%	15,8%	15,2%
Golimumabe	7,7%	7,1%	6,6%	6,3%	6,1%
Tofacitinibe	8,8%	11,3%	12,6%	14,1%	13,6%
Infliximabe	5,9%	5,5%	5,2%	4,9%	4,8%
Abatacepte IV	4,4%	4,1%	3,8%	3,6%	3,5%
Abatacepte SC	2,8%	2,6%	2,4%	2,3%	2,2%
Tocilizumabe	7,5%	7,0%	6,5%	6,2%	6,0%
Certolizumabe	7,9%	7,3%	6,8%	6,5%	6,3%
Rituximabe	4,1%	3,8%	3,6%	3,4%	3,3%
<b>Total</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

O cenário projetado para a incorporação de upadacitinibe e crescimento na participação de mercado da tecnologia, adota como referência o aumento na penetração projetada para o baricitinibe, medicamento com mecanismo de ação semelhante e mesma via de administração que upadacitinibe. Sendo assim, adotou-se uma participação de 2,0% no primeiro ano, 6,0% no segundo, 10,0% no terceiro, 12,0% no quarto e 15,0% no quinto. A partir disso, desenvolveu-se dois cenários:



- Cenário Projetado 1: o aumento progressivo da participação de mercado de upadacitinibe representa uma diminuição proporcional e homogênea na participação de mercado de todos os outros tratamentos;
- Cenário Projetado 2 (alternativo): o aumento progressivo da participação de mercado de upadacitinibe representa uma diminuição equivalente na participação de mercado de baricitinibe e tofacitinibe. Vistas as semelhanças de mecanismo de ação e de via de administração entre upadacitinibe, baricitinibe e tofacitinibe, assume-se que a incorporação de upadacitinibe ao SUS diminuiria somente a participação de mercado dos outros inibidores da JAK já incorporados.

Sendo assim, a Tabela 18 e a Tabela 19 exibem o *market-share* dos tratamentos ao longo do horizonte temporal no Cenário Projetado 1 e no Cenário Projetado 2 (alternativo), respectivamente.

**Tabela 18. Market-share ao longo do horizonte temporal no Cenário Projetado 1.**

Tratamento	2021	2022	2023	2024	2025
Adalimumabe	29,3%	26,1%	23,3%	21,8%	20,3%
Upadacitinibe	2,0%	6,0%	10,0%	12,0%	15,0%
Baricitinibe	2,0%	5,6%	9,0%	10,6%	12,8%
Etanercepte	18,6%	16,6%	14,8%	13,9%	12,9%
Golimumabe	7,5%	6,7%	6,0%	5,6%	5,2%
Tofacitinibe	8,6%	10,6%	11,3%	12,4%	11,6%
Infliximabe	5,8%	5,2%	4,6%	4,3%	4,0%
Abatacepte IV	4,3%	3,8%	3,4%	3,2%	3,0%
Abatacepte SC	2,7%	2,4%	2,2%	2,0%	1,9%
Tocilizumabe	7,4%	6,6%	5,9%	5,5%	5,1%
Certolizumabe	7,7%	6,8%	6,1%	5,7%	5,3%
Rituximabe	4,0%	3,6%	3,2%	3,0%	2,8%
<b>Total</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

Tabela 19. Market-share ao longo do horizonte temporal no Cenário Projetado 2 (alternativo).

Tratamento	2021	2022	2023	2024	2025
Adalimumabe	29,9%	27,7%	25,9%	24,8%	23,9%
Upadacitinibe	2,0%	6,0%	10,0%	12,0%	15,0%
Baricitinibe	1,0%	3,0%	5,0%	6,0%	7,5%
Etanercepte	19,0%	17,6%	16,5%	15,8%	15,2%
Golimumabe	7,7%	7,1%	6,6%	6,3%	6,1%
Tofacitinibe	7,8%	8,3%	7,6%	8,1%	6,1%
Infliximabe	5,9%	5,5%	5,2%	4,9%	4,8%
Abatacepte IV	4,4%	4,1%	3,8%	3,6%	3,5%
Abatacepte SC	2,8%	2,6%	2,4%	2,3%	2,2%
Tocilizumabe	7,5%	7,0%	6,5%	6,2%	6,0%
Certolizumabe	7,9%	7,3%	6,8%	6,5%	6,3%
Rituximabe	4,1%	3,8%	3,6%	3,4%	3,3%
<b>Total</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

## 7.6. Custos Assumidos

Para a determinação do impacto orçamentário, foram assumidos os custos de aquisição dos medicamentos, custos de administração dos mesmos e os custos associados ao armazenamento dos medicamentos e desperdícios, de maneira análoga a análise de custo-minimização (ver Seção 6.6).

## 7.7. Resultados

O crescimento da população elegível ao tratamento com bDMARDs ou inibidores da JAK para os anos subsequentes a 2019, referente à extração do DATASUS (82), foi adotado com base no crescimento observado entre os anos de 2016 e 2019, sendo calculado pela equação linear de crescimento do número de pacientes por ano.

Tabela 20. Número anual de pacientes identificados no DATASUS.

Ano	2016	2017	2018	2019
<b>Número de pacientes</b>	49.070	54.230	57.344	61.833

A partir dos dados da Tabela acima, obteve-se a seguinte equação linear:

$$N = 4140,3t + 45269,$$

Onde N é número de pacientes elegíveis e t é o tempo em anos.

Assim, obteve-se o seguinte resultado de projeção de crescimento anual da população-alvo para os anos de 2020 a 2025:

Tabela 21. Projeção de crescimento anual do número de pacientes elegíveis (2020 até 2025).

Ano	Crescimento
	Anual
2020	6,7%
2021	6,3%
2022	5,9%
2023	5,6%
2024	5,3%
2025	5,0%

### 7.7.1. Cenário Projetado 1

Com base no crescimento anual da população elegível descrito na Tabela 21, foi possível estimar o número de pacientes elegíveis a cada tratamento no Cenário Base (com baricitinibe) e no Cenário Projetado 1. O resultado é exibido nas Tabelas abaixo:

Tabela 22. Número de pacientes elegíveis por tratamento no Cenário Base (com baricitinibe).

Cenário base	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Total de pacientes elegíveis</b>	69.594	73.475	77.356	81.236	85.117
<b>Adalimumabe</b>	20.802	20.371	20.067	20.126	20.369
<b>Upadacitinibe</b>	0	0	0	0	0
<b>Baricitinibe</b>	1.392	4.408	7.736	9.748	12.768
<b>Etanercepte</b>	13.226	12.952	12.759	12.796	12.951
<b>Golimumabe</b>	5.331	5.220	5.143	5.158	5.220
<b>Tofacitinibe</b>	6.138	8.288	9.747	11.438	11.576
<b>Infliximabe</b>	4.140	4.054	3.994	4.006	4.054
<b>Abatacepte IV</b>	3.063	3.000	2.955	2.964	3.000
<b>Abatacepte SC</b>	1.934	1.894	1.866	1.872	1.894
<b>Tocilizumabe</b>	5.230	5.121	5.045	5.060	5.121
<b>Certolizumabe</b>	5.465	5.352	5.272	5.287	5.351
<b>Rituximabe</b>	2.874	2.814	2.772	2.781	2.814

Tabela 23. Número de pacientes elegíveis por tratamento no Cenário Projetado 1.

Cenário projetado 1	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Total de pacientes elegíveis</b>	69.594	73.475	77.356	81.236	85.117
<b>Adalimumabe</b>	20.386	19.148	18.060	17.711	17.314
<b>Upadacitinibe</b>	1.392	4.408	7.736	9.748	12.768
<b>Baricitinibe</b>	1.364	4.144	6.962	8.579	10.852
<b>Etanercepte</b>	12.961	12.175	11.483	11.261	11.008
<b>Golimumabe</b>	5.224	4.907	4.628	4.539	4.437
<b>Tofacitinibe</b>	6.015	7.791	8.772	10.065	9.840
<b>Infliximabe</b>	4.057	3.811	3.595	3.525	3.446
<b>Abatacepte IV</b>	3.002	2.820	2.660	2.608	2.550
<b>Abatacepte SC</b>	1.896	1.781	1.679	1.647	1.610
<b>Tocilizumabe</b>	5.125	4.814	4.541	4.453	4.353
<b>Certolizumabe</b>	5.355	5.030	4.745	4.653	4.548
<b>Rituximabe</b>	2.816	2.646	2.495	2.447	2.392

O custo anual de tratamento com cada um dos medicamentos foi calculado conforme descrito na seção “6. Avaliação Econômica: Custo Minimização”. Calculou-se então o impacto orçamentário no Cenário Base e Cenário Projetado 1, assim como o impacto incremental ao longo do horizonte temporal e acumulado de 5 anos:

Tabela 24. Impacto Orçamentário (Cenário Base vs Cenário Projetado 1).

Impacto Orçamentário	Cenário Base	Cenário Projetado 1	Incremental
<b>2021</b>	R\$ 1,075,113,707.76	R\$ 1,068,852,577.00	-R\$ 6,261,130.76
<b>2022</b>	R\$ 1,065,129,421.12	R\$ 1,049,494,660.63	-R\$ 15,634,760.49
<b>2023</b>	R\$ 1,104,392,383.75	R\$ 1,078,657,444.32	-R\$ 25,734,939.43
<b>2024</b>	R\$ 1,148,138,875.49	R\$ 1,117,106,518.36	-R\$ 31,032,357.14
<b>2025</b>	R\$ 1,194,097,547.17	R\$ 1,154,787,236.48	-R\$ 39,310,310.70
<b>Acumulado 5 anos</b>	R\$ 5,586,871,935.30	R\$ 5,468,898,436.79	-R\$ 117,973,498.51

Como pode ser observado na Figura 30, após 5 anos da incorporação de upadacitinibe ao SUS, a economia ao sistema público de saúde seria de aproximadamente 118 milhões de reais acumulados no Cenário Projetado 1.

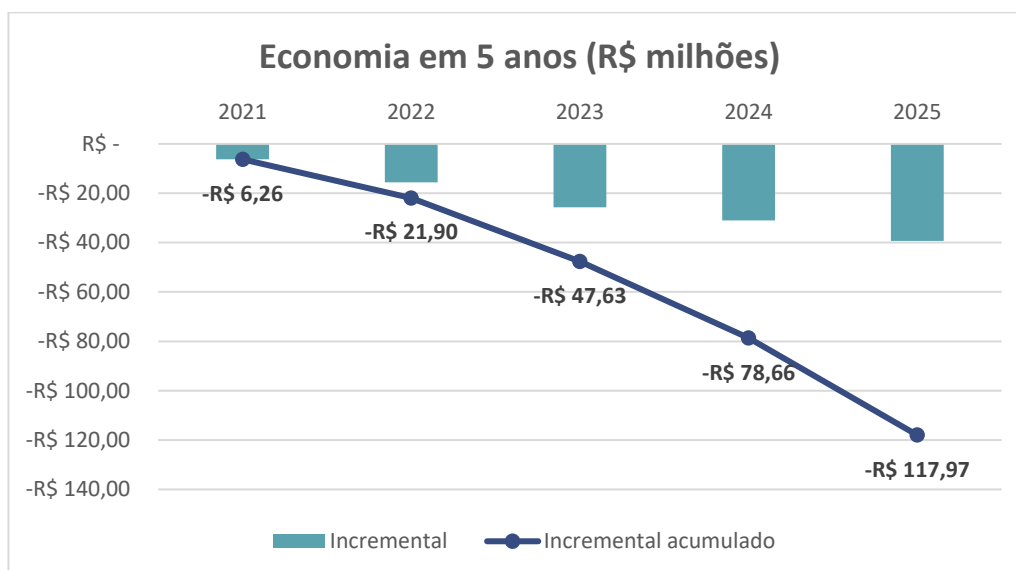


Figura 30. Gráfico da economia acumulado em 5 anos no Cenário Projetado 1.

### 7.7.2. Cenário Projetado 2 (alternativo)

Com base no crescimento anual da população elegível descrito na Tabela 21, foi possível estimar o número de pacientes elegíveis a cada tratamento no Cenário Projetado 2 (alternativo), que assume que o aumento progressivo da participação de upadacitinibe no mercado representaria uma diminuição equivalente na participação de mercado de baricitinibe e tofacitinibe. O número de pacientes no Cenário Base é o mesmo observado na Seção anterior. O resultado é exibido na Tabela abaixo:

Tabela 25. Número de pacientes elegíveis por tratamento no Cenário Projetado 2 (alternativo).

Cenário projetado 2	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Total de pacientes elegíveis</b>	69.594	73.475	77.356	81.236	85.117
<b>Adalimumabe</b>	20.802	20.371	20.067	20.126	20.369
<b>Upadacitinibe</b>	1.392	4.408	7.736	9.748	12.768
<b>Baricitinibe</b>	696	2.204	3.868	4.874	6.384
<b>Etanercepte</b>	13.226	12.952	12.759	12.796	12.951
<b>Golimumabe</b>	5.331	5.220	5.143	5.158	5.220
<b>Tofacitinibe</b>	5.442	6.084	5.879	6.564	5.192
<b>Infliximabe</b>	4.140	4.054	3.994	4.006	4.054
<b>Abatacepte IV</b>	3.063	3.000	2.955	2.964	3.000
<b>Abatacepte SC</b>	1.934	1.894	1.866	1.872	1.894
<b>Tocilizumabe</b>	5.230	5.121	5.045	5.060	5.121
<b>Certolizumabe</b>	5.465	5.352	5.272	5.287	5.351
<b>Rituximabe</b>	2.874	2.814	2.772	2.781	2.814

Tendo como referência o número de pacientes elegíveis por tratamento no Cenário Projetado 2, foi possível estimar o impacto orçamentário e o impacto incremental ao longo do horizonte temporal

**Tabela 26. Impacto Orçamentário (Cenário Base vs Cenário Projetado 2 (alternativo)).**

<b>Impacto Orçamentário</b>	<b>Cenário Base</b>	<b>Cenário Projetado 2</b>	<b>Incremental</b>
<b>2021</b>	R\$ 1,075,113,707.76	R\$ 1,074,923,193.47	-R\$ 190,514.29
<b>2022</b>	R\$ 1,065,129,421.12	R\$ 1,064,526,008.56	-R\$ 603,412.56
<b>2023</b>	R\$ 1,104,392,383.75	R\$ 1,103,333,580.01	-R\$ 1,058,803.74
<b>2024</b>	R\$ 1,148,138,875.49	R\$ 1,146,804,571.65	-R\$ 1,334,303.85
<b>2025</b>	R\$ 1,194,097,547.17	R\$ 1,192,349,993.15	-R\$ 1,747,554.02
<b>Acumulado 5 anos</b>	<b>R\$5,586,871,935.30</b>	<b>R\$ 5,581,937,346.84</b>	<b>-R\$ 4,934,588.46</b>

O resultado obtido mostra que, ao final de 5 anos após a incorporação de upadacitinibe ao SUS, a economia para o sistema público de saúde poderá atingir aproximadamente 5 milhões de reais. Dado que o crescimento da participação de upadacitinibe altera apenas a participação de mercado dos outros inibidores de JAK e os custos de tratamento com os três inibidores da JAK são semelhantes, o efeito seria menor quando comparado ao Cenário Projetado 1, mas ainda resultaria em uma economia significativa de recursos econômicos.

Ainda, a incorporação de upadacitinibe representaria a introdução de uma tecnologia que, como visto na revisão sistemática, apresentou superioridade numérica para desfechos de ACR20, ACR50, ACR70 e remissão clínica por DAR28(PCR), comparativamente aos outros inibidores de JAK já incorporados no SUS e apresenta maior probabilidade de ser o tratamento mais eficaz, segundo indicam os resultados de SUCRA. Entende-se que haveria a disponibilização de uma tecnologia que indica trazer benefícios incrementais à população-alvo, com relação aos outros inibidores de JAK, e, ao mesmo tempo, contribuiria para a sustentabilidade do sistema de saúde gerando uma economia de recursos (Tabela 26; Figura 31).

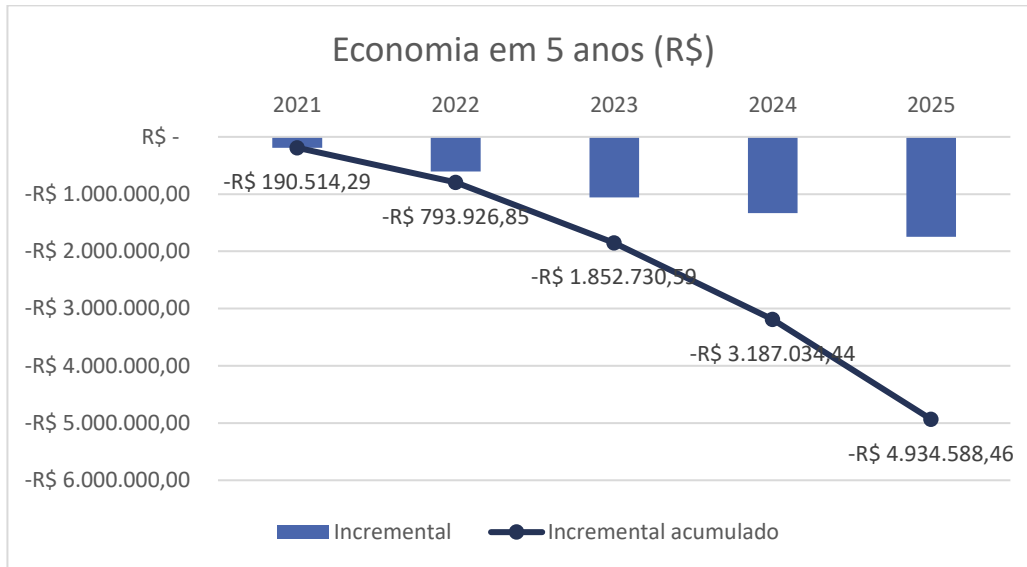


Figura 31. Gráfico da economia acumulada em 5 anos no Cenário Projetado 2 (alternativo).

### 7.8. Análise de sensibilidade

Para a Análise de Impacto Orçamentário foi desenvolvida uma OWSA com o objetivo de verificar qual o parâmetro utilizado no modelo é mais representativo no resultado final do impacto incremental. Os valores de todos os parâmetros foram variados em 20%, de forma que se assumiu o limite superior como sendo 120% do valor do caso base e o valor inferior 80% do caso base. No caso do parâmetro de custo de administração de medicamentos, adotou-se como limite inferior o valor de R\$ 0,63, referente ao valor do procedimento de administração de medicamentos na Atenção Especializada, obtido do SIGTAP. Os gráficos de Tornado exibem as 10 variáveis de maior impacto (amplitude) no impacto incremental.



Observando o gráfico na

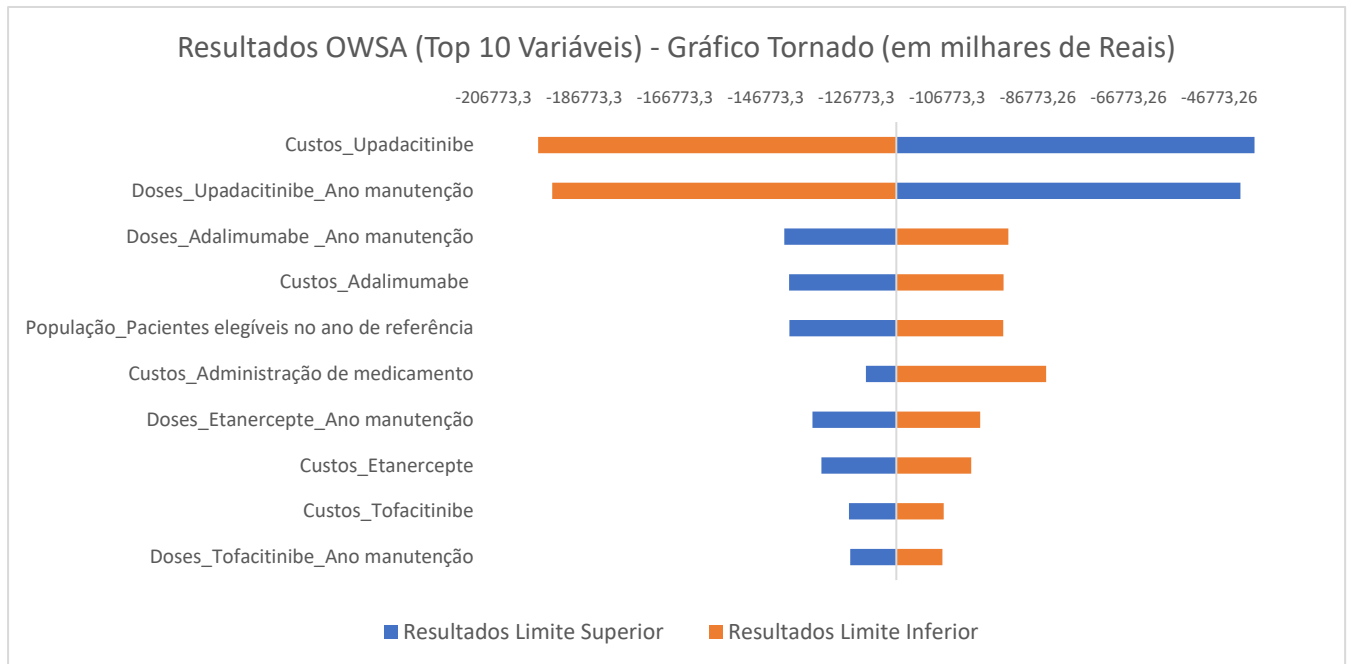


Figura 32, nota-se que os parâmetros de maior impacto na economia gerada ao SUS com a incorporação de upadacitinibe no Cenário Projetado 1 são os custos de aquisição e o número de doses de upadacitinibe, os quais possuem baixo nível de incerteza associado, uma vez que a dosagem segue a recomendação em bula e o custo de aquisição se refere ao preço proposto pela demandante no presente documento. Nota-se também que o número de pacientes elegíveis representa impacto no resultado final, porém, continua associado à economia para o Ministério da Saúde ao final de 5 anos, mesmo com a variação do limite superior.

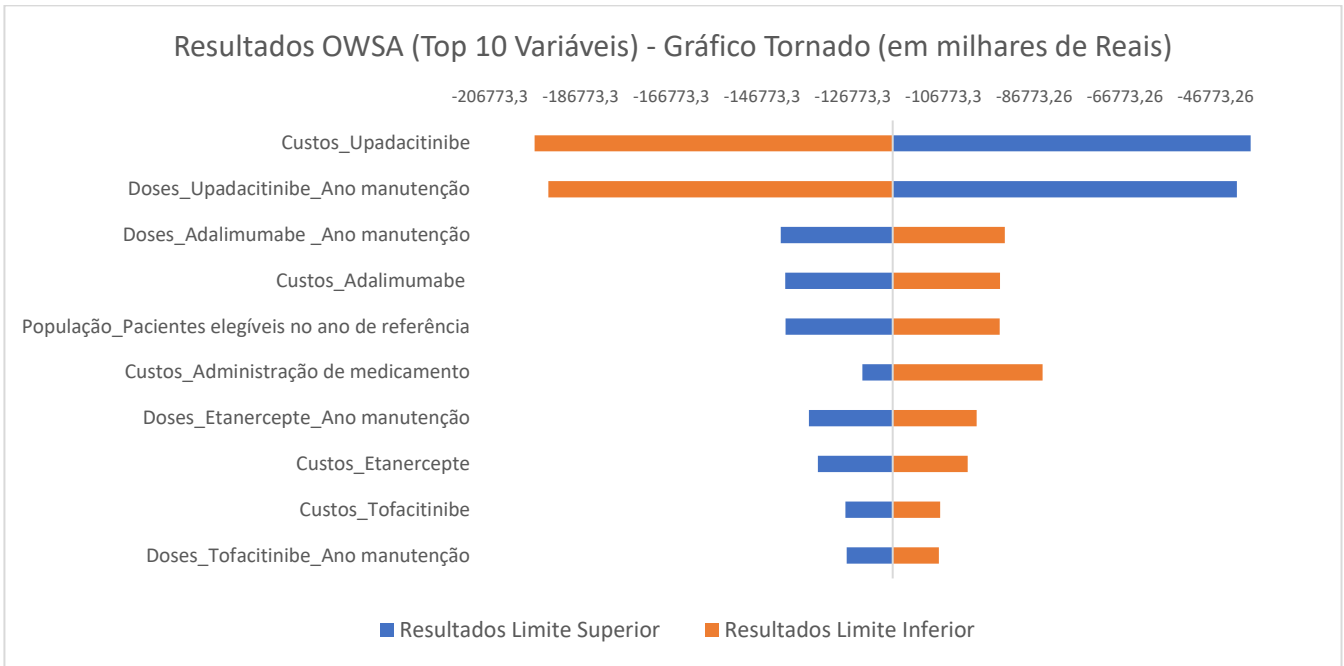


Figura 32. Gráfico Tornado OWSA (AIO) para o Cenário Projetado 1.

Da mesma forma, a análise de sensibilidade determinística para o resultado com o Cenário Projetado 2 (alternativo) aponta que os parâmetros de maior impacto no resultado final são os custos de aquisição e a quantidade de doses anuais de manutenção de upadacitinibe, respectivamente. Os custos de aquisição e a quantidade de doses nos anos de manutenção para tofacitinibe e baricitinibe também são relevantes. Apesar da variação de alguns limites para estes parâmetros indicarem para um aumento no impacto orçamentário, são parâmetros que estão associados a um baixo nível de incerteza,

conforme

já

discutido.

A

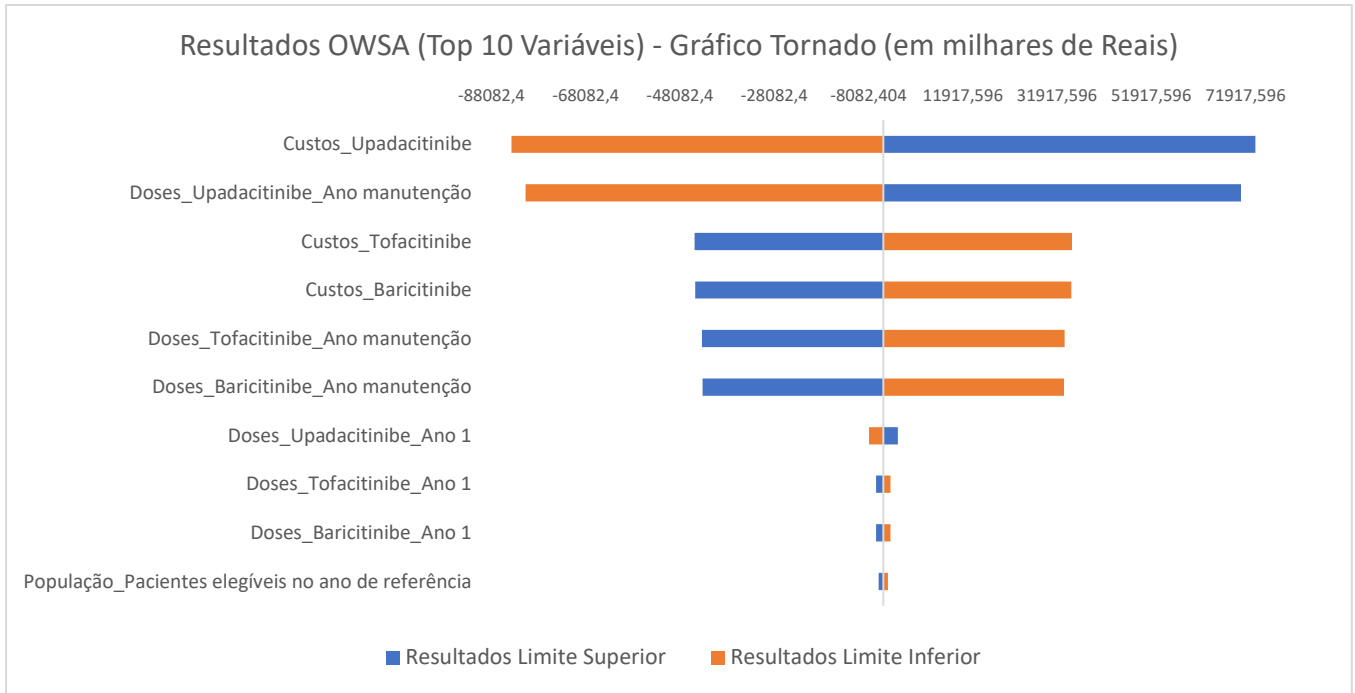


Figura 33 exibe os resultados.

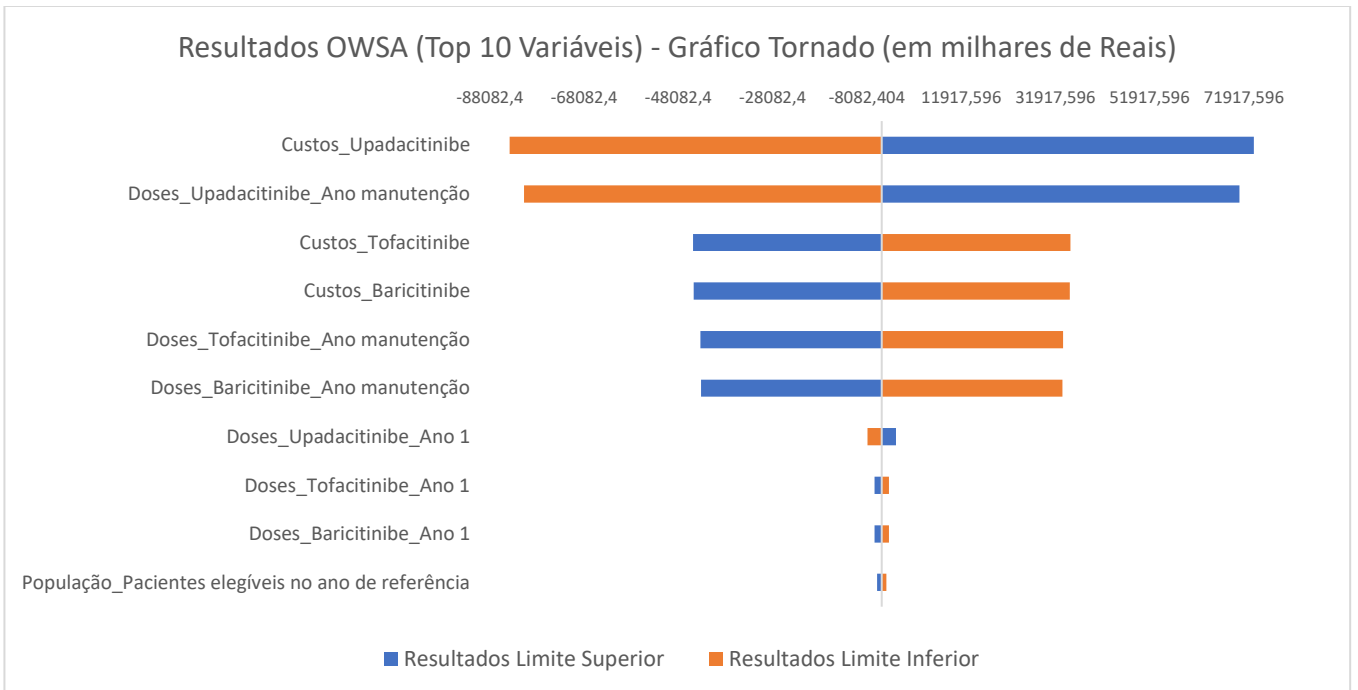


Figura 33. Gráfico Tornado OWSA (AIO) para o Cenário Projetado 2 (alternativo).

## 8. Conclusão

Este documento teve como objetivo avaliar as evidências científicas acerca da eficácia e segurança de upadacitinibe, assim como avaliar, por meio de análises econômicas, os custos associados ao upadacitinibe em relação às outras tecnologias incorporadas no SUS para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide moderada a grave e resposta inadequada ou intolerância a csDMARD.

Como visto anteriormente, segundo recomendações presentes nas principais diretrizes clínicas nacionais e internacionais, o objetivo principal da estratégia terapêutica deve ser atingir a remissão clínica ou, quando isto não é possível, a baixa atividade da doença. Sendo assim, as evidências científicas aqui descritas corroboram a eficácia do upadacitinibe em proporcionar que este objetivo seja atingido e ainda indicam benefícios significativamente maiores de upadacitinibe com relação a adalimumabe. Além disso, observa-se que upadacitinibe apresentou resultados favoráveis para outros desfechos clínicos com ACR20, ACR50, ACR70 e desfechos relatados pelos pacientes, que são importantes para compreender o impacto da doença e do tratamento na qualidade de vida destes pacientes. As metanálises em rede descritas na RS sugerem a superioridade numérica do upadacitinibe com relação ao baricitinibe, ao proporcionar que mais pacientes atinjam remissão clínica e/ou baixa atividade da doença ao final de 12 semanas ou mais de tratamento. As análises SUCRA e comparações entre o adalimumabe e os inibidores da JAK realizadas nas metanálises evidenciam ainda a superioridade de upadacitinibe em alcançar maiores taxas de remissão clínica quando comparado a tofacitinibe (52,55),

Ademais, ressalta-se que o SELECT-COMPARE demonstrou que o tratamento com upadacitinibe proporciona benefício significativamente maior em termos de proporção de pacientes que atingem remissão clínica e baixa atividade da doença, em comparação com adalimumabe (42), com estes resultados sustentados ao longo das 72 semanas de acompanhamento dos pacientes (58, 59). Por outro lado, os resultados de estudos clínicos de baricitinibe (68) e tofacitinibe (69) mostraram que, para desfechos de remissão clínica, as tecnologias não apresentaram taxas significativamente maiores de remissão em comparação ao adalimumabe.

Desta forma, o upadacitinibe é o único inibidor da JAK aprovado no Brasil com taxas de remissão estatisticamente maiores que um anti-TNF, representa, portanto, uma opção de tratamento com grande potencial de alcançar as metas de remissão clínica estabelecidas para a AR no PCDT e diretrizes das sociedades brasileira e internacionais

(5, 15, 16, 25) e preencher, assim, as lacunas terapêuticas que ainda não são atendidas para grande parte dos pacientes.

Os resultados da análise econômica mostram que upadacitinibe representa um custo terapêutico inferior ao baricitinibe, alternativa terapêutica incorporada no SUS que serviu de comparador para análise de custo-minimização, uma vez que existe suficiente evidência da similaridade de eficácia e segurança entre esses tratamentos. Upadacitinibe apresentou ainda custo 24,3% inferior ao adalimumabe, atual alternativa para o tratamento de AR no SUS com a qual upadacitinibe possui um estudo *head-to-head* que demonstra taxas de remissão significativamente maiores. Ademais, upadacitinibe apresentou na ACM menor custo de tratamento do que todas as tecnologias disponíveis no PCDT, gerando economias de até 74%, quando comparado ao infliximabe, medicamento mais custoso atualmente e tornando assim o sistema mais eficiente.

Adicionalmente os benefícios incrementais que representa para os pacientes, é possível observar que a incorporação de upadacitinibe pode acarretar em economia de custos de até 118 milhões de reais em 5 anos ao Ministério da Saúde, dada a projeção de crescimento progressivo da participação de mercado até atingir 15%, contribuindo para a sustentabilidade do sistema de saúde.

Desta maneira, solicita-se a incorporação de upadacitinibe ao Sistema Único de Saúde do Brasil para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide moderada a grave e com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais tratamentos prévios com csDMARD ou bDMARD.

## Referências

---

1. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018;4(1):18001. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016/10/30. 2016;388(10055):2023–38.
3. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *Jama*. 2018/10/05. 2018;320(13):1360–72.
4. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010/09/28. 2010;376(9746):1094–108.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA CONJUNTA Nº16, DE 05 DE NOVEMBRO DE 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. 2019;
6. Duran J, Massardo L, Llanos C, Jacobelli S, Burgos PI, Cisternas M, et al. The prevalence of Rheumatoid Arthritis in Chile: a nation-wide study performed as part of the National Health Survey (ENS 2016-17). *J Rheumatol*. 2019/09/03. 2019;
7. da Rocha Castelar-Pinheiro G, Vargas-Santos AB, de Albuquerque CP, Bertolo MB, Junior PL, Giorgi RDN, et al. The REAL study: a nationwide prospective study of rheumatoid arthritis in Brazil. *Adv Rheumatol*. 2019/01/19. 2018;58(1):9.
8. Senna E, De Barros A, Silva E, Costa I, Pereira L, Ciconelli R, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004;31(3):594–7.
9. Tolentino Junior DS, de Oliveira CM, de Assis EM. Population-based Study of 24 Autoimmune Diseases Carried Out in a Brazilian Microregion. *J Epidemiol Glob Heal*. 2019/12/20. 2019;9(4):243–51.
10. Marques Neto J, Gonçalves E, Langen L, Cunha M, Radominski S, Oliveira S, et al. Estudo multicêntrico da prevalência de artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reum*. 1993;33(5):169–73.
11. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011/12/14. 2011;365(23):2205–19.
12. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988/03/01. 1988;31(3):315–24.
13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 Sep 1;69(9):1580 LP – 1588. Available from: <http://ard.bmj.com/content/69/9/1580.abstract>
14. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. RHEUMATOID ARTHRITIS RESPONSE CRITERIA AND PATIENT-REPORTED IMPROVEMENT IN ARTHRITIS ACTIVITY: Is anACR20 Response Meaningful to Patients? *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2339–2343.
15. Mota LMH da, Kakehasi AM, Gomides APM, Duarte ALBP, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the

- pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol* [Internet]. 2018;58(1):2. Available from: <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0005-0>
16. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020/01/31. 2020; Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85078657284&doi=10.1136%2Fannrheumdis-2019-216655&partnerID=40&md5=3c108924464d8e761303ddb478911903>
  17. Serhal L, Edwards CJ. Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2018/11/06. 2019;15(1):13–25. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85057524939&doi=10.1080%2F1744666X.2019.1544892&partnerID=40&md5=3048154c51432efb0768882b79d34f04>
  18. Levy DE, Darnell JE. STATs: transcriptional control and biological impact. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2002;3(9):651–62. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrm909>
  19. Abbvie Farmacêutica LTDA. Rinvoq (upadacitinibe) [Bula]. 2020. p. 24.
  20. Brasil. Diário Oficial da União - Suplemento ANVISA - Edição 237 de 08/12/2014 [Internet]. p. 13. Available from: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1010&pagina=13&data=08/12/2014>
  21. Pfizer. Xeljanz (citrato de tofacitinibe) [Bula]. 2019. p. 50.
  22. Brasil. Diário Oficial da União - Suplemento ANVISA - Edição 226 de 26/11/2018 [Internet]. p. 41. Available from: <http://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-3-222-de-23-de-novembro-de-2018-51826827>
  23. Brasil. Diário Oficial da União - Edição 23 de 03/02/2020. p. 86.
  24. Eli Lilly do Brasil Ltda. Olumiant (baricitinibe) [Bula]. 2018. p. 16.
  25. Singh JA, Saag KG, Bridges Jr. SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015/11/08. 2016;68(1):1–26.
  26. Uhlig T, Moe RH, Kvien TK. The burden of disease in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2014/05/27. 2014;32(9):841–51.
  27. van Onna M, Boonen A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Apr;17:184.
  28. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(2):123–30.
  29. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov;78(11):1463–71.
  30. Chermont GC, Kowalski SC, Ciconelli RM, Ferraz MB. Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. *Clin Exp Rheumatol*. 2008/03/11. 2008;26(1):24–31.
  31. de Croon EM, Sluiter JK, Nijssen TF, Dijkmans BAC, Lankhorst GJ, Frings-Dresen



- MHW. Predictive factors of work disability in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2004 Nov;63(11):1362–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15479885>
32. de Azevedo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. *Value Heal*. 2008/05/21. 2008;11(5):869–77.
  33. Xavier RM, Zerbini CAF, Pollak DF, Morales-Torres JLA, Chalem P, Restrepo JFM, et al. Burden of rheumatoid arthritis on patients' work productivity and quality of life. *Adv Rheumatol* [Internet]. 2019;59(1):47. Available from: <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0090-8>
  34. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2014 Feb 21;16(1):R56–R56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24555808>
  35. Nikiphorou E, Norton S, Young A, Carpenter L, Dixey J, Walsh DA, et al. Association between rheumatoid arthritis disease activity, progression of functional limitation and long-term risk of orthopaedic surgery: combined analysis of two prospective cohorts supports EULAR treat to target DAS thresholds. *Ann Rheum Dis*. 2016 Dec;75(12):2080–6.
  36. Nagy G, van Vollenhoven RF. Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis Res Ther*. 2015/08/04. 2015;17:181.
  37. Yu C, Jin S, Wang Y, Jiang N, Wu C, Wang Q, et al. Remission rate and predictors of remission in patients with rheumatoid arthritis under treat-to-target strategy in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2019 Mar;38(3):727–38.
  38. Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, Van Der Heijde D, Dougados M, Van Vollenhoven R, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: A systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020/02/09. 2020; Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85079280201&doi=10.1136%2Fannrheumdis-2019-216656&partnerID=40&md5=98436cb51044d1a9cd4905ecbc591e4a>
  39. Kaltsonoudis E, Pelechas E, Voulgari P V, Drosos AA. Unmet needs in the treatment of rheumatoid arthritis. An observational study and a real-life experience from a single university center. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Feb;48(4):597–602.
  40. Mócsai A, Kovács L, Gergely P. What is the future of targeted therapy in rheumatology: biologics or small molecules? *BMC Med*. 2014 Mar 13;12:43.
  41. Alten R, Kruger K, Rellecke J, Schiffner-Rohe J, Behmer O, Schiffhorst G, et al. Examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach. *Patient Prefer Adherence*. 2016/11/16. 2016;10:2217–28.
  42. Fleischmann R, Pangan AL, Song I-H, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ). 2019 Nov;71(11):1788–800.
  43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos

- Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Baricitinibe (Olumiant®) para pacientes com Artrite Reumatoide ativa, moderada a grave. Brasília - DF; 2020.
44. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília : Ministério da Saúde. Brasília; 2014. 80 p.
  45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. Brasília; 2014. p. 1–118.
  46. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília; 2014.
  47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. p. 96.
  48. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology*. 2012 Nov;52(1):53–61.
  49. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1524–9.
  50. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016. p. 52.
  51. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013;
  52. Pope J, Sawant R, Tundia N, Du EX, Qi CZ, Song Y, et al. Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2020 Apr;
  53. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, Atzeni F, Galli M, Cope AP, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatol (united kingdom)* [Internet]. 2019/04/16. 2019;58(10):1755–66. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85069782886&doi=10.1093%2Frheumatology%2Fkez087&partnerID=40&md5=e62084b08745353ce302f4f2832d8176>
  54. Jegatheeswaran J, Turk M, Pope JE. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: A systemic literature review. *Immunotherapy* [Internet]. 2019/04/12. 2019;11(8):737–54. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85065964909&doi=10.2217%2Fimt-2018-0178&partnerID=40&md5=2a5c72e269ab2fa262b960c541f39d3b>
  55. Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*. 2020/02/15. 2020;

56. Song GG, Choi SJ, Lee YH. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2019/07/10. 2019;22(8):1563–71. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85067688973&doi=10.1111%2F1756-185X.13616&partnerID=40&md5=08273ca22bf8034cc51252efd05528d4>
57. Xie W, Huang Y, Xiao S, Sun X, Fan Y, Zhang Z. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2019/05/16. 2019;78(8):1048–54. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85065965612&doi=10.1136%2Fannrheumdis-2018-214846&partnerID=40&md5=0fb85539ac2dfffa5730d656c989a763>
58. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa J V, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2019/08/04. 2019;78(11):1454–62. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85073303155&doi=10.1136%2Fannrheumdis-2019-215764&partnerID=40&md5=3b81322b3117b1cc736a18cbcdbe8819>
59. Fleischmann R, Song IH, Enejosa J, Mysler E, Bessette L, Durez P, et al. THU0201 LONG-TERM SAFETY AND EFFECTIVENESS OF UPADACITINIB OR ADALIMUMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS AT 72 WEEKS FROM THE SELECT-COMPARE STUDY. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 Jun 1;79(Suppl 1):319. Available from: [http://ard.bmj.com/content/79/Suppl\\_1/319.abstract](http://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/319.abstract)
60. Fleischmann R, Enejosa J, Song IH, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results at 48 weeks from the SELECT-COMPARE study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2019;78:744-745. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01976245/full>
61. Cohen SB, Vollenhoven R van, Winthrop K, Zerbini C, Tanaka Y, Bessette L, et al. THU0167 SAFETY PROFILE OF UPADACITINIB IN RHEUMATOID ARTHRITIS: INTEGRATED ANALYSIS FROM THE SELECT PHASE 3 CLINICAL PROGRAM. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2019 Jun 1;78(Suppl 2):357 LP – 357. Available from: [http://ard.bmj.com/content/78/Suppl\\_2/357.abstract](http://ard.bmj.com/content/78/Suppl_2/357.abstract)
62. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2018/06/18. 2018;391(10139):2503–12. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01611286/full>
63. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018/06/18. 2018;391(10139):2513–24.
64. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, et al. Upadacitinib

- as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet* [Internet]. 2019/06/07. 2019;393(10188):2303–11. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85066764280&doi=10.1016%2FS0140-6736%2819%2930419-2&partnerID=40&md5=33d5fa954619b5f123ee8e6bf86dad6f>
65. Kameda H, Takeuchi T, Yamaoka K, Oribe M, Kawano M, Zhou Y, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis (SELECT-SUNRISE): a placebo-controlled phase IIb/III study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Apr;
  66. Strand V, Pope J, Tundia N, Friedman A, Camp HS, Pangan A, et al. Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: results from SELECT-NEXT. *Pharmacol Res Perspect* [Internet]. 2019/12/14. 2019;21(1):272. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85076290364&doi=10.1186%2Fs13075-019-2037-1&partnerID=40&md5=659d5efca02bc6548a652d5ab5ebea68>
  67. Strand V, Schiff M, Tundia N, Friedman A, Meerwein S, Pangan A, et al. Effects of upadacitinib on patient-reported outcomes: results from SELECT-BEYOND, a phase 3 randomized trial in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2019/12/10. 2019;21(1):263. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02049888/full>
  68. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652–62.
  69. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10093):457–68.
  70. Van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, Friedman A, Mohamed MF, Chen S, et al. A phase 3, randomized, double-blind study comparing upadacitinib monotherapy to MTX monotherapy in MTX-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* [Internet]. 2019;25(3):S4-. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01942871/full>
  71. Zeng X, Zhao D, Radominski S, Keiserman M, Lee CK, Meerwein S, et al. SAT0160 EFFICACY AND SAFETY OF UPADACITINIB IN PATIENTS FROM CHINA, BRAZIL, AND SOUTH KOREA WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WHO HAVE HAD INADEQUATE RESPONSE TO CONVENTIONAL SYNTHETIC DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 Jun 1;79(Suppl 1):1016 LP – 1017. Available from: [http://ard.bmj.com/content/79/Suppl\\_1/1016.1.abstract](http://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/1016.1.abstract)
  72. Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan A, Xavier R, Haraoui B, Rischmueller M, et al. SAT0151 EFFICACY AND SAFETY OF UPADACITINIB VERSUS ABATACEPT IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS AND PRIOR INADEQUATE RESPONSE OR INTOLERANCE TO BIOLOGIC DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS (SELECT-CHOICE): A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED

- CONTROLLE. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(Suppl 1):1011.
73. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Final - Upadacitinib (Rinvoq). 2020.
  74. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – November 2019 PBAC Meeting. 2019.
  75. SIDRA/IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares - Tabela 2645. 2008.
  76. BRASIL. Ministério da Economia. Painel de Preços [Internet]. Available from: <https://paineldeprecos.planejamento.gov.br/>
  77. BRASIL. Ministério da Economia. Comprasnet. Portal de Compras do Governo Federal [Internet]. [cited 2020 May 25]. Available from: <http://comprasnet.gov.br/aceso.asp?url=/livre/Resultado/conreelit00.asp>
  78. BRASIL. Ministério da Saúde. SIGTAP - DataSUS [Internet]. Consultar Procedimentos. 2020. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/>
  79. Assunção-Costa LA, Nascimento HF, Pinto CR, Alcantara A, Silva RO, Salles MM, et al. PHS133 - Analysis Of The Reimbursement Amount And The Actual Costs For Infusion Of Immunobiologics In The Brazilian Public Healthcare System. *Value Heal.* 2017;20(9):A516.
  80. Ferreira CN, Squiassi HB, Santana CF. COST OF WASTAGE IN LOGISTIC MANAGEMENT: THERMOLABILE DRUGS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN BRAZIL. *Value Heal.* 2016 May;19(3):A240.
  81. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1st ed. Brasília - DF; 2014. 76 p.
  82. BRASIL. Ministério da Saúde. DataSUS [Internet]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=>
  83. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. 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. Brasília - DF; 2017.

## Apêndices

---

### Apêndice I: Estratégias de buscas utilizadas

#### Pubmed (60 registros)

- #1 upadacitinib [TIAB] OR rinvoq [TIAB] OR upadacitinib [Supplementary Concept] OR ABT-494 [TIAB]
- #2 rheumatoid arthritis [TIAB] OR Arthritis, Rheumatoid [MeSH] OR arthritis [TIAB]

#### Scopus ( 47 registros)

- #1 TITLE-ABS("upadacitinib" OR "rinvoq" OR "ABT-494")
- #2 TITLE-ABS("rheumatoid arthritis" OR "arthritis")

#### Cochrane (110 registros)

- #1 "upadacitinib":ti,ab OR "rinvoq":ti,ab OR "ABT-494":ti,ab
- #2 "rheumatoid arthritis":ti,ab OR "arthritis":ti,ab

#### Lilacs (0 registros)

(tw:(upadacitinib)) AND (tw:(upadacitinibe))



## Apêndice II – Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra

#	Autores	Ano	Título	Tipo	Medicamentos	Desfechos	Outros
1	Kerschbaumer, A.	2020	Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis			X	
2	Genovese, M. C., Smolen, J. S., Weinblatt, M. E., Burmester, G. R., Meerwein, S., Camp, H. S., Wang, L., Othman, A. A., Khan, N., Pangan, A. L. and Jungerwirth, S.	2016	Efficacy and Safety of ABT-494, a Selective JAK-1 Inhibitor, in a Phase IIb Study in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate		X		
3	Klunder, B., Mohamed, M. F. and Othman, A. A.	2018	Population Pharmacokinetics of Upadacitinib in Healthy Subjects and Subjects with Rheumatoid Arthritis: Analyses of Phase I and II Clinical Trials	X			
4	Kremer, J. M., Emery, P., Camp, H. S., Friedman, A., Wang, L., Othman, A. A., Khan, N., Pangan, A. L., Jungerwirth, S. and Keystone, E. C.	2016	A Phase IIb Study of ABT-494, a Selective JAK-1 Inhibitor, in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy		X		
5	Marker-Hermann, E. and Nitschmann, S.	2019	[Upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis : SELECT-NEXT and SELECT-BEYOND]	X			
6	Olivera, P., Lasa, J., Bonovas, S., Danese, S. and Peyrin-Biroulet, L.	2020	Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients with Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: a Systematic Review and Meta-Analysis			X	
7	Sepriano, A. and Kerschbaumer, A.	2020	Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis			X	
8	Smolen, J. S., Landewe, R. B. M., Bijlsma, J. W. J., Burmester, G. R., Dougados, M. and Kerschbaumer, A.	2020	EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update	X			
9	Song, G, Lee, Y.	2019	Comparative efficacy and safety of 15 and 30 mg upadacitinib administered to patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials				Comparador
10	Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et al.	2018	Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial.				Comparador
11	Strand V, Pope J, Tundia N, et al.	2019	Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: results from SELECT-NEXT.				Comparador
12	Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al.	2018	Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial				Comparador
13	Strand V, Schiff M, Tundia N, et al.	2019	Effects of upadacitinib on patient-reported outcomes: results from SELECT-BEYOND, a phase 3 randomized trial in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to biologic disease-modifying antirheumatic drugs.				Comparador
14	Smolen JS, Pangan AL, Emery P, et al.	2019	Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study				Comparador
15	Kameda H, Takeuchi T, Yamaoka K, et al.	2020	Efficacy and safety of upadacitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis (SELECT-SUNRISE): a placebo-controlled phase IIb/III study				Comparador



# **Anexo – Bula Rinvoq (upadacitinibe)**

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**RINVOQ®**  
upadacitinibe

### APRESENTAÇÃO:

RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg em embalagem contendo 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada.

**USO ORAL**  
**USO ADULTO**

### COMPOSIÇÃO:

**Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:**

upadacitinibe.....15 mg  
(equivalente a 15,40 mg de upadacitinibe hemi-hidratado)

Excipientes: celulose microcristalina, hipromelose, manitol, ácido tartárico, dióxido de silício, estearato de magnésio e Opadry II (álcool polivinílico, macrogol 3350, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro preto e óxido de ferro vermelho).

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

RINVOQ® (upadacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que não responderam adequadamente ou que foram intolerantes a uma ou mais drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DMARD).

RINVOQ® (upadacitinibe) pode ser utilizado como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outras drogas antirreumáticas sintéticas convencionais modificadoras do curso da doença (csDMARDs).

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg uma vez ao dia foram avaliadas em cinco estudos de Fase 3, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos em pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave e que atendiam aos critérios de classificação ACR/EULAR 2010 (vide Tabela 1). Eram elegíveis a participar pacientes com idade a partir de 18 anos. A presença de no mínimo 6 articulações dolorosas e 6 articulações edemaciadas e evidência de inflamação sistêmica com base na elevação da proteína C reativa de alta sensibilidade (hsPCR) foram exigidas na visita basal. Todos os estudos incluíram extensões a longo prazo por até 5 anos.

**Tabela 1. Resumo dos estudos clínicos**

Nome do estudo	População (n)	Grupos de tratamento	Principais medidas de resultado
SELECT-EARLY	Não tratados anteriormente com MTX <sup>a</sup> (947)	<ul style="list-style-type: none"> <li>upadacitinibe 15 mg</li> <li>upadacitinibe 30 mg</li> <li>MTX</li> </ul>	Desfecho primário: <ul style="list-style-type: none"> <li>Remissão clínica (DAS28-PCR &lt;2,6) na Semana 24</li> </ul>

		Monoterapia	Principais desfechos secundários: <ul style="list-style-type: none"> <li>Baixa atividade da doença (DAS28-PCR <math>\leq</math>3,2) na Semana 12</li> <li><math>\Delta</math> Função física (HAQ-DI) na Semana 12</li> <li>ACR50 na Semana 12</li> <li>Progressão radiográfica (<math>\Delta</math>mTSS) na Semana 24</li> <li>SF-36 PCS</li> </ul>
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR <sup>b</sup> (648)	<ul style="list-style-type: none"> <li>upadacitinibe 15 mg</li> <li>upadacitinibe 30 mg</li> <li>MTX</li> </ul> Monoterapia	Desfecho primário: <ul style="list-style-type: none"> <li>Baixa atividade da doença (DAS28-PCR <math>\leq</math>3,2) na Semana 14</li> </ul> Principais desfechos secundários: <ul style="list-style-type: none"> <li>Remissão clínica (DAS 28-PCR &lt;2,6) na Semana 14</li> <li>ACR20 na Semana 14</li> <li><math>\Delta</math> Função física (HAQ-DI) na Semana 14</li> <li>SF-36 PCS</li> <li>Rigidez matinal</li> </ul>
SELECT-NEXT	csDMARD-IR <sup>c</sup> (661)	<ul style="list-style-type: none"> <li>upadacitinibe 15 mg</li> <li>upadacitinibe 30 mg</li> <li>Placebo</li> </ul> Em terapia de base com csDMARDs	Desfecho primário: <ul style="list-style-type: none"> <li>Baixa atividade da doença (DAS28-PCR <math>\leq</math>3,2) na Semana 12</li> </ul> Principais desfechos secundários: <ul style="list-style-type: none"> <li>Remissão clínica (DAS28-PCR &lt;2,6) na Semana 12</li> <li>ACR20 na Semana 12</li> <li><math>\Delta</math> Função física (HAQ-DI) na Semana 12</li> <li>SF-36 PCS</li> <li>Rigidez matinal</li> <li>FACIT-F</li> </ul>
SELECT-COMPARE	MTX-IR <sup>d</sup> (1629)	<ul style="list-style-type: none"> <li>upadacitinibe 15 mg</li> <li>Placebo</li> <li>adalimumabe 40 mg</li> </ul>	Desfecho primário: <ul style="list-style-type: none"> <li>Remissão clínica (DAS28-PCR &lt;2,6) na Semana 12</li> </ul>

		Com terapia de base com MTX	Principais desfechos secundários: <ul style="list-style-type: none"> <li>Baixa atividade da doença (DAS28-PCR <math>\leq</math>3,2) na Semana 12</li> <li>Baixa atividade da doença (DAS28-PCR <math>\leq</math>3,2) vs adalimumabe na Semana 12</li> <li>ACR20 na Semana 12</li> <li><math>\Delta</math> Função física (HAQ-DI) na Semana 12</li> <li>Progressão radiográfica (<math>\Delta</math>mTSS) na Semana 26</li> <li>SF-36 PCS</li> <li>Rigidez matinal</li> <li>FACIT-F</li> </ul>
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR <sup>c</sup> (499)	<ul style="list-style-type: none"> <li>upadacitinibe 15 mg</li> <li>upadacitinibe 30 mg</li> <li>Placebo</li> </ul>	Desfecho primário: <ul style="list-style-type: none"> <li>Baixa atividade da doença (DAS28-PCR <math>\leq</math>3,2) na Semana 12</li> </ul>
			Em terapia de base com csDMARDs

Abreviações: ACR20 (ou 50) = melhora de  $\geq$ 20% (ou  $\geq$ 50%) no American College of Rheumatology, bDMARD = droga antirreumática biológica modificadora do curso da doença; CR = Resposta clínica, PCR = Proteína C-reativa, DAS28 = Índice de atividade da doença em 28 articulações, mTSS = Índice total de Sharp modificado, csDMARD = droga antirreumática modificadora do curso da doença convencional sintética, HAQ-DI = Questionário de avaliação de saúde - Índice de Incapacidade, IR = respondedor inadequado, MTX = metotrexato, SF-36= versão curta do questionário de coleta de dados de saúde – resumo do componente físico, FACIT-F= escala de avaliação funcional de terapia de doença crônica - fadiga

<sup>a</sup>Pacientes não haviam sido tratados anteriormente com MTX ou receberam não mais que 3 doses semanais de MTX

<sup>b</sup>Pacientes que apresentaram resposta inadequada a MTX

<sup>c</sup> Pacientes com resposta inadequada a csDMARDs; pacientes com exposição anterior a no máximo uma bDMARD foram elegíveis (até 20% do número total de pacientes), caso tivessem exposição limitada (< 3 meses) ou tivessem que descontinuar a bDMARD devido à intolerância

<sup>d</sup> Pacientes com resposta inadequada a MTX; pacientes com exposição anterior a no máximo uma bDMARD (exceto adalimumabe) foram elegíveis (até 20% do número total de pacientes em estudo) caso tivessem exposição limitada (< 3 meses) ou tivessem que descontinuar a bDMARD devido à intolerância

<sup>e</sup> Pacientes com resposta inadequada ou intolerância a no mínimo uma bDMARD

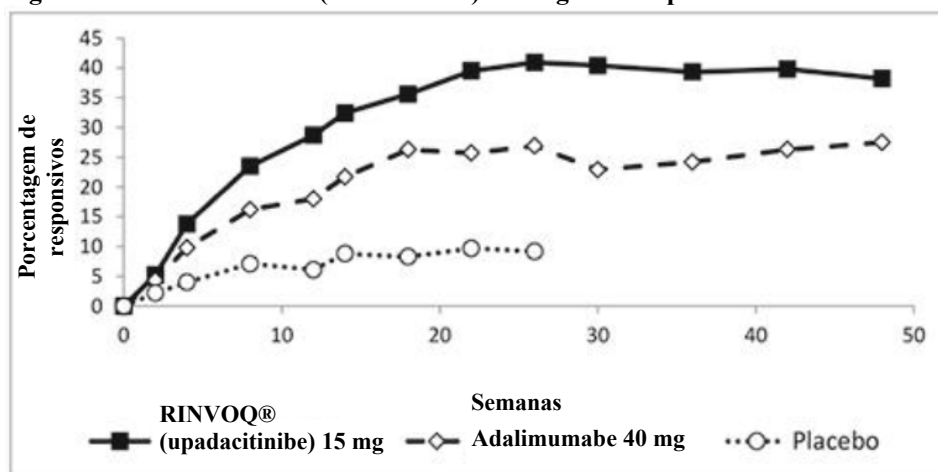
## Resposta Clínica

### Remissão e baixa atividade da doença

Em todos os estudos, uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com RINVOQ<sup>®</sup> (upadacitinibe) 15 mg atingiu tanto baixa atividade da doença (DAS28-PCR  $\leq$  3,2) como remissão clínica (DAS28-PCR < 2,6) em comparação ao placebo, MTX ou adalimumabe (Tabela 2). Em comparação a adalimumabe, foram atingidas respostas significativamente maiores

logo na Semana 8 e mantidas até a Semana 48 (Figura 1). Também foram observadas respostas significativamente maiores para outros resultados de atividade da doença, incluindo CDAI  $\leq 2,8$ , SDAI  $\leq 3,3$  e remissão Booleana. De modo geral, a baixa atividade da doença e as taxas de remissão clínica foram consistentes entre as populações de pacientes com ou sem MTX.

**Figura 1. Remissão Clínica (DAS28-PCR) ao longo do tempo no estudo SELECT-COMPARE**



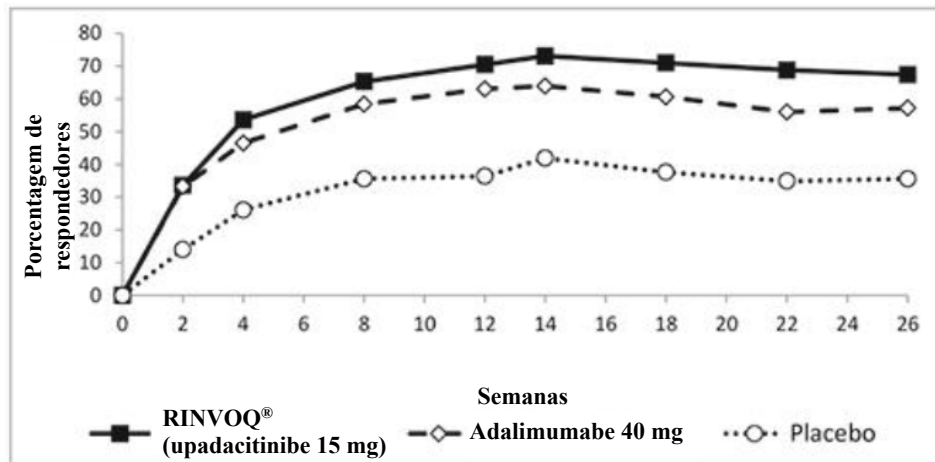
### Resposta ACR

Em todos os estudos, mais pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg atingiram significativamente respostas ACR20, ACR50 e ACR70 na semana 12 em comparação ao placebo ou MTX, exceto para ACR70 no estudo SELECT-BEYOND (Tabela 2, Figura 2). O tempo até o início da eficácia foi rápido nas diferentes medidas, com respostas significativamente mais elevadas observadas logo na semana 1 para ACR20. Foram observadas taxas de resposta duradouras (com ou sem MTX), com respostas ACR20/50/70 mantidas por pelo menos 1 ano.

O tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, isoladamente ou em combinação com csDMARDs, resultou em melhoras significativas nos componentes individuais do ACR, incluindo contagens de articulações dolorosas e edemaciadas, avaliações globais do paciente e do médico, HAQ-DI, avaliação de dor e hsPCR, em comparação com placebo ou à monoterapia com MTX (Tabela 3).

No estudo SELECT-COMPARE, uma proporção significativamente mais elevada de pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg atingiu ACR20/50/70 nas Semanas 12 até semana 48 em comparação ao adalimumabe. Além disso, foram observadas maiores melhorias nos os componentes individuais do ACR (Tabela 3).

**Figura 2. Porcentagem de pacientes que atingiram ACR20 no estudo SELECT-COMPARE**



**Tabela 2. Resposta e Remissão**

Estudo	SELECT EARLY Não tratados anteriormente com MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Semana											
<b>LDA DAS28-PCR ≤ 3,2 (% de pacientes)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	53 <sup>e</sup>	19	45 <sup>e</sup>	17	48 <sup>e</sup>	14	45 <sup>e,h</sup>	29	14	43 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	32	60 <sup>e</sup>					18	55 <sup>e,h</sup>	39		
48	39	59 <sup>e</sup>						50 <sup>h</sup>	35		
<b>CR DAS28-PCR &lt; 2,6 (% de pacientes)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	36 <sup>e</sup>	8	28 <sup>e</sup>	10	31 <sup>e</sup>	6	29 <sup>e,h</sup>	18	9	29 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	48 <sup>e</sup>					9	41 <sup>e,h</sup>	27		
48	29	49 <sup>e</sup>						38 <sup>i</sup>	28		
<b>ACR20 (% de pacientes)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	54	76 <sup>e</sup>	41	68 <sup>e</sup>	36	64 <sup>e</sup>	36	71 <sup>e,j</sup>	63	28	65 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	59	79 <sup>e</sup>					36	67 <sup>e,i</sup>	57		
48	57	74 <sup>e</sup>						65 <sup>i</sup>	54		
<b>ACR50 (% de pacientes)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	52 <sup>e</sup>	15	42 <sup>e</sup>	15	38 <sup>e</sup>	15	45 <sup>e,h</sup>	29	12	34 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	33	60 <sup>e</sup>					21	54 <sup>e,h</sup>	42		
48	43	63 <sup>e</sup>						49 <sup>i</sup>	40		
<b>ACR70 (% de pacientes)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	32 <sup>e</sup>	3	23 <sup>e</sup>	6	21 <sup>e</sup>	5	25 <sup>e,h</sup>	13	7	12
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	44 <sup>e</sup>					10	35 <sup>e,h</sup>	23		
48	29	51 <sup>e</sup>						36 <sup>h</sup>	23		
<b>SDAI ≤ 3,3 (% de pacientes)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	6	16 <sup>e</sup>	1	14 <sup>e</sup>	3	10 <sup>f</sup>	3	12 <sup>e,j</sup>	7	5	9
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	9	28 <sup>e</sup>					5	24 <sup>e,h</sup>	14		
48	16	32 <sup>e</sup>						25 <sup>i</sup>	17		
<b>CDAI ≤ 2,8 (% de pacientes)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	6	16 <sup>e</sup>	1	13 <sup>e</sup>	3	9 <sup>f</sup>	3	13 <sup>e,i</sup>	8	5	8
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	11	28 <sup>e</sup>					6	23 <sup>e,h</sup>	14		
48	17	32 <sup>e</sup>						25 <sup>i</sup>	17		
<b>Remissão Booleana (% de pacientes)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	6	13 <sup>f</sup>	1	9 <sup>e</sup>	4	10 <sup>f</sup>	2	10 <sup>e,i</sup>	4	2	7 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	7	24 <sup>e</sup>					4	18 <sup>e,h</sup>	10		
48	13	28 <sup>e</sup>						21 <sup>j</sup>	15		



Abreviações: ACR20 (ou 50 ou 70) = melhora de  $\geq 20\%$  (ou  $\geq 50\%$  ou  $\geq 70\%$ ) do American College of Rheumatology; ADA = adalimumabe; CDAI = Índice clínico de atividade da doença; CR = Remissão clínica; PCR = proteína C-reativa, DAS28 = Índice de atividade da doença em 28 articulações; LDA = Baixa atividade da doença; MTX = metotrexato; PBO = placebo; SDAI = Índice simplificado de atividade da doença; UPA= upadacitinibe

<sup>a</sup> SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

<sup>b</sup> SELECT-MONOTHERAPY

<sup>c</sup> SELECT-EARLY

<sup>d</sup> SELECT-COMPARE

<sup>e</sup>  $p \leq 0,001$  upadacitinibe vs placebo ou em comparação com MTX

<sup>f</sup>  $p \leq 0,01$  upadacitinibe vs placebo ou em comparação com MTX

<sup>g</sup>  $p \leq 0,05$  upadacitinibe vs placebo ou em comparação com MTX

<sup>h</sup>  $p \leq 0,001$  upadacitinibe vs adalimumabe

<sup>i</sup>  $p \leq 0,01$  upadacitinibe vs adalimumabe

<sup>j</sup>  $p \leq 0,05$  upadacitinibe vs adalimumabe

**Tabela 3. Componentes de Resposta ACR (alteração média desde o valor basal <sup>a</sup>)**

Estudo	SELECT EARLY Não Tratados Anteriormente com MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Semana											
<b>Número de articulações dolorosas (0-68)</b>											
12 <sup>b/</sup> 14 <sup>c</sup>	-13	-17 <sup>h</sup>	-11	-15 <sup>h</sup>	-8	-14 <sup>h</sup>	-10	-16 <sup>h,k</sup>	-14	-8	-16 <sup>h</sup>
24 <sup>d/</sup> 26 <sup>e</sup>	-16	-19 <sup>h</sup>					-9	-18 <sup>h,j</sup>	-15		
<b>Número de articulações edemaciadas (0-66)</b>											
12 <sup>b/</sup> 14 <sup>c</sup>	-10	-12 <sup>h</sup>	-8	-11 <sup>h</sup>	-6	-9 <sup>h</sup>	-7	-11 <sup>h</sup>	-10	-6	-11 <sup>h</sup>
24 <sup>d/</sup> 26 <sup>e</sup>	-12	-14 <sup>h</sup>					-6	-12 <sup>h</sup>	-11		
<b>Dor<sup>f</sup></b>											
12 <sup>b/</sup> 14 <sup>c</sup>	-25	-36 <sup>h</sup>	-14	-26 <sup>h</sup>	-10	-30 <sup>h</sup>	-15	-32 <sup>h,i</sup>	-25	-10	-26 <sup>h</sup>
24 <sup>d/</sup> 26 <sup>e</sup>	-28	-40 <sup>h</sup>					-19	-37 <sup>h,j</sup>	-32		
<b>Avaliação Global do Paciente<sup>f</sup></b>											
12 <sup>b/</sup> 14 <sup>c</sup>	-25	-35 <sup>h</sup>	-11	-23 <sup>h</sup>	-10	-30 <sup>h</sup>	-15	-30 <sup>h,i</sup>	-24	-10	-26 <sup>h</sup>
24 <sup>d/</sup> 26 <sup>e</sup>	-28	-39 <sup>h</sup>					-18	-36 <sup>h,j</sup>	-30		
<b>Índice de Incapacidade (HAQ-DI)<sup>g</sup></b>											
12 <sup>b/</sup> 14 <sup>c</sup>	-0,5	-0,8 <sup>h</sup>	-0,3	-0,7 <sup>h</sup>	-0,3	-0,6 <sup>h</sup>	-0,3	-0,6 <sup>h,j</sup>	-0,5	-0,2	-0,4 <sup>h</sup>

24 <sup>d</sup> / 26 <sup>e</sup>	-0,6	-0,9 <sup>h</sup>					-0,3	-0,7 <sup>h,j</sup>	-0,6		
<b>Avaliação Global do médico<sup>f</sup></b>											
12 <sup>b</sup> / 14 <sup>c</sup>	-35	-46 <sup>h</sup>	-26	-40 <sup>h</sup>	-23	-38 <sup>h</sup>	-25	-39 <sup>h</sup>	-36	-26	-39 <sup>h</sup>
24 <sup>d</sup> / 26 <sup>e</sup>	-45	-50 <sup>h</sup>					-27	-45 <sup>h,j</sup>	-41		
<b>hsPCR (mg/L)</b>											
12 <sup>b</sup> / 14 <sup>c</sup>	-10,6	-17,5 <sup>h</sup>	-1,1	-10,2 <sup>h</sup>	-0,4	-10,1 <sup>h</sup>	-1,7	-12,5 <sup>h,j</sup>	-9,2	-1,1	-11,0 <sup>h</sup>
24 <sup>d</sup> / 26 <sup>e</sup>	-11,6	-18,4 <sup>h</sup>					-1,5	-13,5 <sup>h,j</sup>	-10,3		
<p>Abreviações: ACR = American College of Rheumatology; ADA = adalimumabe; PCR = proteína C-reativa; HAQ-DI = Questionário de avaliação de saúde - Índice de incapacidade; IR = respondedor inadequado; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA = upadacitinibe</p> <p><sup>a</sup> Os dados ilustrados são a média</p> <p><sup>b</sup> SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p><sup>c</sup> SELECT-MONOTHERAPY</p> <p><sup>d</sup> SELECT-EARLY</p> <p><sup>e</sup> SELECT-COMPARE</p> <p><sup>f</sup> Escala visual analógica : 0 = melhor/nenhuma dor , 100 = pior</p> <p><sup>g</sup> Questionário de Avaliação de Saúde - Índice de Incapacidade: 0=melhor (nenhuma dificuldade), 3=pior (incapaz de realiza-la); 20 questões; 8 domínios: vestir-se e arrumar-se, levantar-se, comer, caminhar, higiene, alcançar, agarrar e atividades.</p> <p><sup>h</sup> p≤0,001 upadacitinibe vs placebo ou em comparação com MTX</p> <p><sup>i</sup> p≤0,001 upadacitinibe vs adalimumabe</p> <p><sup>j</sup> p≤0,01 upadacitinibe vs adalimumabe</p> <p><sup>k</sup> p≤0,05 upadacitinibe vs adalimumabe</p>											

### Resposta radiográfica

A inibição de progressão da lesão articular estrutural foi avaliada com o uso do índice total de Sharp modificado (mTSS) e seus componentes, escore de erosão e escore de estreitamento do espaço articular nas semanas 26 e 48 (SELECT-COMPARE) e na semana 24 (SELECT-EARLY). O tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg resultou em inibição significativamente mais elevada da progressão da lesão articular estrutural em comparação ao placebo nas semanas 26 e 48 no estudo SELECT-COMPARE e como monoterapia em comparação ao MTX na semana 24 no estudo SELECT-EARLY (Tabela 4). Também foram atingidos resultados estatisticamente significativos para as pontuações de erosão e estreitamento de espaço articular. A proporção de pacientes sem progressão radiográfica (alteração de mTSS ≤ 0) foi significativamente mais elevada com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg em comparação ao placebo nas semanas 26 e 48 (SELECT-COMPARE) e em comparação ao MTX na semana 24 (SELECT-EARLY).

**Tabela 4. Alterações Radiográficas**

Estudo	SELECT EARLY Não tratados anteriormente com MTX		SELECT COMPARE MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	PBO <sup>a</sup>	UPA 15 mg	ADA 40 mg
<b>Escore Sharp total modificado, alteração média desde o valor basal</b>					
Semana 24 <sup>b</sup> /26 <sup>c</sup>	0,7	0,1 <sup>f</sup>	0,9	0,2 <sup>c</sup>	0,1
Semana 48			1,7	0,3 <sup>c</sup>	0,4
<b>Escore de Erosão, alteração média desde o valor basal</b>					
Semana 24 <sup>b</sup> /26 <sup>c</sup>	0,3	0,1 <sup>e</sup>	0,4	0 <sup>c</sup>	0
Semana 48			0,8	0,1 <sup>c</sup>	0,2
<b>Escore de Estreitamento do Espaço Articular, alteração média desde o valor basal</b>					
Semana 24 <sup>b</sup> /26 <sup>c</sup>	0,3	0,1 <sup>g</sup>	0,6	0,2 <sup>c</sup>	0,1
Semana 48			0,8	0,2 <sup>c</sup>	0,2
<b>Proporção de pacientes sem progressão radiográfica<sup>d</sup></b>					
Semana 24 <sup>b</sup> /26 <sup>c</sup>	77,7	87,5 <sup>f</sup>	76,0	83,5 <sup>f</sup>	86,8
Semana 48			74,1	86,4 <sup>c</sup>	87,9
Abreviações: ADA = adalimumabe; IR = responsivo inadequado; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA= upadacitinibe <sup>a</sup> Todos os dados com placebo na semana 48 derivados com uso de extrapolação linear <sup>b</sup> SELECT-EARLY <sup>c</sup> SELECT-COMPARE <sup>d</sup> Sem progressão definida como alteração de mTSS ≤0. <sup>e</sup> p≤0,001 upadacitinibe vs placebo ou em comparação com MTX <sup>f</sup> p≤0,01 upadacitinibe vs placebo ou em comparação com MTX <sup>g</sup> p≤0,05 upadacitinibe vs placebo ou em comparação com MTX					

**Resposta de função física e resultados relacionados à saúde**

O tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, isoladamente ou em combinação com csDMARDs, resultou em uma melhora significativa na função física em comparação a todos os comparadores (placebo, MTX, adalimumabe) conforme medido por HAQ-DI. Foram observadas melhoras logo na Semana 1 em comparação ao placebo nos estudos SELECT-NEXT e SELECT-BEYOND e foram mantidas por até 60 semanas. No estudo SELECT-COMPARE, pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg apresentaram melhora significativamente maior na função física em comparação a adalimumabe logo na semana 8 e foi mantida até a semana 48. Em todos os estudos, o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, isoladamente ou em combinação com csDMARDs, resultou em melhora significativamente maior na dor em comparação a todos os comparadores, conforme medida em uma escala visual analógica de 0-100, nas semanas 12/14, com respostas mantidas por até 48-60 semanas. Foi observada redução significativamente maior na dor logo na Semana 1 em comparação ao placebo e logo na Semana 4 em comparação a adalimumabe.

Em todos os estudos, o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg resultou em melhora significativamente maior na duração média e gravidade de rigidez articular matutina em comparação ao placebo ou MTX. No estudo SELECT-COMPARE, pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) apresentaram melhora significativamente maior na gravidade da rigidez articular matutina em comparação a adalimumabe.

Entre todos os estudos, pacientes que receberam RINVOQ<sup>®</sup> (upadacitinibe) 15 mg apresentaram melhora significativamente maior no escore de resumo do componente físico (PCS) do Formulário Resumido de Avaliação de Saúde (SF-36) em comparação ao placebo, adalimumabe ou MTX. No estudo SELECT-EARLY, SELECT-MONOTHERAPY e SELECT-COMPARE, pacientes que receberam RINVOQ<sup>®</sup> (upadacitinibe) 15 mg apresentaram melhora significativamente maior desde o valor basal nas pontuações do resumo do componente mental (MCS) e em todos os 8 domínios de SF-36 em comparação ao placebo ou MTX.

Fadiga foi avaliada pelo questionário FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) nos estudos SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-EARLY e SELECT-COMPARE. O tratamento com RINVOQ<sup>®</sup> (upadacitinibe) 15 mg resultou em melhora significativa na fadiga em comparação ao placebo, MTX ou adalimumabe.

A instabilidade no trabalho associada à AR foi avaliada pela Escala de Instabilidade no Trabalho por Artrite Reumatoide (RA-WIS) em pacientes dos estudos SELECT-NEXT e SELECT-COMPARE. O tratamento com RINVOQ<sup>®</sup> (upadacitinibe) 15 mg resultou em redução significativamente maior na instabilidade no trabalho em comparação ao placebo.

#### **DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA**

O upadacitinibe é teratogênico em ratos e coelhos (vide item “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez**”).

#### **Carcinogenicidade**

O potencial carcinogênico de upadacitinibe foi avaliado em ratos Sprague-Dawley e camundongos transgênicos rasH2. Não foi observada evidência de tumorigenicidade em ratos machos ou fêmeas que receberam upadacitinibe por até 101 semanas em doses orais de até 15 ou 20 mg/kg/dia, respectivamente (aproximadamente 4 e 10 vezes a dose clínica de 15 mg com base em uma AUC para machos e fêmeas, respectivamente). Não foi observada evidência de tumorigenicidade em camundongos transgênicos rasH2 que receberam upadacitinibe por 26 semanas em doses orais de até 20 mg/kg/dia em camundongos machos ou fêmeas.

#### **Mutagenicidade**

O upadacitinibe não foi mutagênico ou genotóxico com base nos resultados de testes *in vitro* e *in vivo* para mutações gênicas e aberrações cromossômicas.

#### **Comprometimento da fertilidade**

O upadacitinibe não causou efeito na fertilidade em ratos machos ou fêmeas em doses de até 50 mg/kg/dia em machos e 75 mg/kg/dia em fêmeas em um estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial. Os aumentos relacionados à dose nas reabsorções fetais associadas a perdas pós-implantação nas doses de 25 e 75 mg/kg/dia neste estudo foram atribuídos aos efeitos no desenvolvimento/teratogênicos de upadacitinibe em ratos.

#### **Farmacologia e/ou toxicologia em animais**

Em estudos não clínicos em animais, foram observadas reduções nos linfócitos circulantes e celularidade de tecidos linfoides, bem como supressão da eritropoiese, em ratos e cães em doses clinicamente relevantes. Foram observados efeitos secundários relacionados a infecções oportunistas, como demodicose (sarna) em cães, em exposições aproximadamente duas vezes a exposição esperada (AUC) na dose clínica de 15 mg.

### Referências Bibliográficas

1. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 23;391(10139):2503-2512
2. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 23;391(10139):2513-2524
3. van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL et al. Phase 3, Randomized, Controlled Trial Comparing Upadacitinib Monotherapy to MTX Monotherapy in MTX-Naïve Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (suppl 10). ABSTRACT NUMBER: 89. Oral presentation at 2018 ACR/ARHP Annual Meeting, October 19-24<sup>th</sup>, Chicago, IL
4. Fleischmann R, Pangan AL, Mysler E et al. A Phase 3, Randomized Double-Blind Study Comparing Upadacitinib to Placebo and to Adalimumab, in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (suppl 10). ABSTRACT NUMBER: 890. Oral presentation at 2018 ACR/ARHP Annual Meeting, October 19-24<sup>th</sup>, Chicago, IL.
5. Smolen JS, Cohen S, Emery P, Rigby WFC, Tanaka Y, Zhang Y, Friedman A, Othman AA, Camp HS, Pangan AL. Upadacitinib As Monotherapy: A Phase 3 Randomized Controlled Double-Blind Study in Patients with Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (suppl 10). ABSTRACT NUMBER: 889. Oral presentation at 2018 ACR/ARHP Annual Meeting, October 19-24<sup>th</sup>, Chicago, IL.

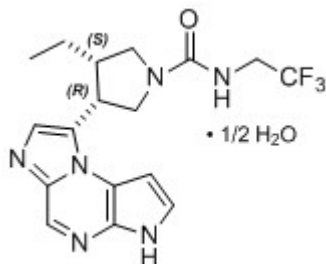
### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

RINVOQ® (upadacitinibe) é formulado com upadacitinibe, um inibidor de JAK.

Upadacitinibe é um pó branco a marrom claro com o seguinte nome químico: (3*S*,4*R*)-3-Etil-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrolo[2,3-*e*]pirazina-8-il)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-carboxamida hidratada (2:1).

A potência de upadacitinibe se baseia em upadacitinibe anidro. A solubilidade de upadacitinibe em água é de 38 a menos de 0,2 mg/mL na variação de pH de 2 a 9 a 37°C.

Upadacitinibe possui um peso molecular de 389,38 g/mol e uma fórmula molecular de C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O • ½ H<sub>2</sub>O. A estrutura química de upadacitinibe é:



Os comprimidos revestidos de liberação prolongada não contêm glúten.

### **Mecanismo de ação**

Janus Quinases (JAKs) são importantes enzimas intracelulares que transmitem sinais de citocinas ou de fatores de crescimento envolvidos em uma ampla gama de processos celulares, incluindo respostas inflamatórias, hematopoiese e vigilância imunológica. A família JAK de enzimas contém quatro membros, JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2, que sinalizam em pares para fosforilar e ativar transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STATs). Esta fosforilação, por sua vez, modula expressão gênica e função celular. JAK1 é importante na sinalização de citocinas inflamatórias, ao passo que JAK2 é importante para maturação de eritrócitos, e os sinais de JAK3 desempenham um papel na imunovigilância e função de linfócitos.

O upadacitinibe é um inibidor seletivo e reversível da JAK1. O upadacitinibe inibe de modo mais potente JAK1 em comparação a JAK2 e JAK3. Em ensaios de potência celular que se correlacionam com respostas farmacodinâmicas *in vivo*, o upadacitinibe demonstrou 50–70 vezes maior seletividade para JAK1 em relação a JAK2 e >100 vezes para JAK1 em relação a JAK3.

### **Farmacodinâmica**

#### **- Inibição de STAT3 induzida por IL-6 e fosforilação de STAT5 induzida por IL-7**

Em voluntários saudáveis, a administração de upadacitinibe (formulação de liberação imediata) resultou em uma inibição dependente de dose e de concentração da STAT3 induzida por IL-6 (JAK1/JAK2) e da fosforilação de STAT5 induzida por IL-7 (JAK1/JAK3) no sangue total. A inibição máxima foi observada 1 hora após a administração, que retornou próximo do valor basal até o final do intervalo de administração.

#### **- Linfócitos**

O tratamento com upadacitinibe foi associado a um aumento pequeno e temporário na CAL (contagem absoluta de linfócitos) média desde o valor basal até a Semana 36, que gradualmente retornou aos níveis basais ou próximos destes com a continuação do tratamento.

#### **- Imunoglobulinas**

No período controlado, foram observadas pequenas reduções a partir do valor basal nos níveis médios de IgG e IgM com o tratamento com upadacitinibe; contudo, os valores médios na visita basal e em todas as visitas estiveram dentro da variação de referência normal.

#### **- hsPCR**

O tratamento com upadacitinibe foi associado a reduções significativas a partir do valor basal nos níveis médios de hsPCR logo na Semana 1, que foram mantidas com a continuação do tratamento.

#### **- Eletrofisiologia cardíaca**

O efeito de upadacitinibe no intervalo QTc foi avaliado em indivíduos que receberam doses únicas e múltiplas de upadacitinibe. O upadacitinibe não prolonga o intervalo QTc em concentrações plasmáticas terapêuticas ou supraterapêuticas.

#### **- Farmacocinética**

As exposições plasmáticas ao upadacitinibe são proporcionais à dose na variação de dose terapêutica. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são atingidas em 4 dias, com acúmulo mínimo após administrações múltiplas uma vez ao dia. As propriedades farmacocinéticas de RINVOQ<sup>®</sup> (upadacitinibe) são apresentadas na Tabela 5.

**Tabela 5. Propriedades farmacocinéticas de RINVOQ® (upadacitinibe)**

<b>Absorção</b>	
T <sub>max</sub> (h)	2-4
Efeito de refeição hipercalórica (em relação ao jejum)	Sem efeito clinicamente relevante AUC: ↑ 29%, C <sub>max</sub> ↑ 39%
<b>Distribuição</b>	
% Ligada às proteínas plasmáticas humanas	52
Proporção sangue-plasma	1,0
<b>Metabolismo</b>	
Metabolismo	CYP3A4, CYP2D6 (menor) Sem metabólitos ativos
<b>Eliminação</b>	
t <sub>1/2</sub> de eliminação de fase terminal (h)	9-14
Clearance oral aparente (L/h)	40,5
Variabilidade interindividual no clearance em pacientes com artrite reumatoide	37
% da dose excretada não metabolizada na urina <sup>a</sup>	24
% da dose excretada não metabolizada nas fezes <sup>a</sup>	38
% da dose excretada como metabólitos <sup>a</sup>	34
<sup>a</sup> Com base na administração de dose única de [ <sup>14</sup> C] upadacitinibe solução de liberação imediata em um estudo de equilíbrio de massa	

### Farmacocinética em populações especiais

#### - Comprometimento renal

O comprometimento renal não causou efeito clinicamente relevante na exposição ao upadacitinibe. A AUC do upadacitinibe foi 18%, 33% e 44% mais elevada em indivíduos com comprometimento renal leve, moderado e grave, respectivamente, em comparação a indivíduos com função renal normal. A C<sub>max</sub> do upadacitinibe foi similar em indivíduos com função renal normal e comprometida.

#### - Comprometimento hepático

O comprometimento hepático leve (Child-Pugh A) e moderado (Child-Pugh B) não possuem efeito clinicamente relevante na exposição ao upadacitinibe. A AUC do upadacitinibe foi 28% e 24% mais elevada em indivíduos com comprometimento hepático leve e moderado, respectivamente, em comparação a indivíduos com função hepática normal. A C<sub>max</sub> do upadacitinibe não foi alterada em indivíduos com comprometimento hepático leve e 43% mais elevada em indivíduos com comprometimento hepático moderado em comparação a indivíduos com função hepática normal. O upadacitinibe não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático grave (Child-Pugh C).

#### - Fatores intrínsecos

Idade, sexo, peso corporal, raça e etnia não possuem um efeito clinicamente significativo na exposição à upadacitinibe.

#### - Interações medicamentosas

##### Potencial para outras drogas afetarem a farmacocinética do upadacitinibe

O upadacitinibe é metabolizado *in vitro* pela CYP3A4, com uma contribuição menor pela CYP2D6. O efeito de drogas administradas concomitantemente nas exposições plasmáticas do upadacitinibe é apresentado na Tabela 6.



**Tabela 6. Alteração na farmacocinética de upadacitinibe na presença de drogas administradas concomitantemente**

Droga administrada concomitantemente	Regime de droga administrada concomitantemente	Regime de upadacitinibe	N	Proporção (IC de 90%) <sup>a</sup>		Impacto Clínico
				C <sub>max</sub>	AUC	
cetoconazol	400 mg uma vez ao dia x 6 dias	Dose única de 3 mg <sup>b</sup>	11	1,70 (1,55-1,89)	1,75 (1,62-1,88)	Utilizar com cautela se utilizado cronicamente.
rifampicina	600 mg uma vez ao dia x 9 dias	Dose única de 12 mg <sup>b</sup>	12	0,49 (0,44-0,55)	0,39 (0,37-0,42)	Poderá reduzir a eficácia

IC: Intervalo de confiança  
<sup>a</sup> As proporções para C<sub>max</sub> e AUC comparam a administração concomitante da medicação com upadacitinibe vs. administração de upadacitinibe isoladamente.  
<sup>b</sup> O upadacitinibe foi administrado como uma formulação de liberação imediata.

O metotrexato, inibidores de transportadores de OATP1B e medicamentos modificadores de pH (por exemplo, antiácidos ou inibidores da bomba de próton) não causam efeito nas exposições plasmáticas de upadacitinibe. O fenótipo metabólico CYP2D6 não causou efeito na farmacocinética de upadacitinibe, indicando que inibidores da CYP2D6 não causam efeito clinicamente relevante nas exposições a upadacitinibe.

**Potencial para upadacitinibe afetar a farmacocinética de outras drogas**

O efeito de upadacitinibe nas exposições plasmáticas de outras drogas é apresentado na Tabela 7.

**Tabela 7. Alteração na farmacocinética de droga administradas concomitantemente na presença de upadacitinibe**

Droga administrada concomitantemente	Regime de droga administrada concomitantemente	Regime de upadacitinibe	N	Proporção (IC de 90%) <sup>a</sup>		Impacto Clínico
				C <sub>max</sub>	AUC	
midazolam	Dose única de 5 mg	30 mg uma vez ao dia x 10 dias	20	0,74 (0,68-0,80)	0,74 (0,68-0,80)	Sem ajuste de dose
rosuvastatina	Dose única de 5 mg	30 mg uma vez ao dia x 10 dias	12	0,77 (0,63-0,94)	0,67 (0,56-0,82)	Sem ajuste de dose
atorvastatina	Dose única de 10 mg	30 mg uma vez ao dia x 10 dias	24	0,88 (0,79-0,97)	0,77 (0,70-0,85)	Sem ajuste de dose

IC: Intervalo de confiança  
<sup>a</sup> As proporções para C<sub>max</sub> e AUC comparam a administração concomitante da medicação com upadacitinibe vs. a administração da medicação isoladamente.

O upadacitinibe não possui efeitos relevantes nas exposições plasmáticas a etinilestradiol, levonorgestrel, metotrexato ou drogas substratos para o metabolismo pela CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C19 ou CYP2C9.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

RINVOQ® (upadacitinibe) não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave.

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática grave.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Infecções graves:** foram relatadas infecções graves e algumas vezes fatais em pacientes recebendo RINVOQ® (upadacitinibe). As infecções graves mais comuns relatadas com RINVOQ® (upadacitinibe) incluíram pneumonia e celulite (vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Entre as infecções oportunistas, tuberculose, herpes zoster em múltiplos dermatomas, candidíase oral/esofágica e criptococos foram relatadas com RINVOQ® (upadacitinibe).

RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser evitado em pacientes com uma infecção grave ativa, incluindo infecções localizadas. Os riscos e benefícios do tratamento devem ser considerados antes de iniciar o uso de RINVOQ® (upadacitinibe) em pacientes:

- com infecção crônica ou recorrente;
- que foram expostos à tuberculose;
- com histórico de infecção grave ou oportunista;
- que residiram em áreas de tuberculose endêmica ou micoses endêmicas ou viajaram para tais áreas; ou
- com condições subjacentes que podem predispor-los à infecção.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas de infecção durante e após o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe). RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser interrompido se o paciente desenvolver uma infecção grave ou oportunista. O paciente que desenvolver uma nova infecção durante tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe), deve ser submetido a um teste diagnóstico imediato e completo apropriado para um paciente com comprometimento imunológico; a terapia antimicrobiana apropriada deve ser iniciada, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado e RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser interrompido se o paciente não estiver respondendo à terapia antimicrobiana RINVOQ® (upadacitinibe) poderá ser reiniciado após o controle da infecção.

**Tuberculose: Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.**

Os pacientes deverão ser testados para rastrear a presença tuberculose (TB) antes de iniciar RINVOQ® (upadacitinibe). RINVOQ® (upadacitinibe) não deverá ser administrado a pacientes com TB ativa. A terapia antituberculose deve ser considerada antes do início da administração de RINVOQ® (upadacitinibe) em pacientes com TB latente não tratada anteriormente.

Recomenda-se consultar com médico com experiência no tratamento de TB para auxiliar na decisão se o início da terapia antituberculose é adequado para o paciente em questão.

Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas da TB, incluindo pacientes com teste negativo para infecção latente por TB antes do início da terapia.

**Reativação viral:** reativação viral, incluindo casos de reativação do vírus da herpes (por exemplo, herpes zoster), foi relatada em estudos clínicos (vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Caso um paciente desenvolva herpes zoster, considerar a interrupção temporária de RINVOQ® (upadacitinibe) até a resolução do episódio.

A triagem para hepatite viral e monitoramento quanto à reativação deverão ser realizadas de acordo com as diretrizes clínicas antes do início e durante a terapia com RINVOQ® (upadacitinibe).

Pacientes que apresentaram resultados positivos para anticorpo contra hepatite C e RNA do vírus da hepatite C e, antígeno de superfície de hepatite B ou DNA de vírus da hepatite B, foram excluídos dos estudos clínicos. Caso seja detectado DNA de vírus da hepatite B enquanto recebe RINVOQ® (upadacitinibe), um hepatologista deverá ser consultado.

**Vacinações:** não há dados disponíveis sobre a resposta à vacinação com vacinas vivas ou inativadas em pacientes que estão recebendo RINVOQ® (upadacitinibe). O uso de vacinas vivas atenuadas durante ou imediatamente antes da terapia com RINVOQ® (upadacitinibe) não é recomendado. Antes de iniciar o uso de RINVOQ® (upadacitinibe), recomenda-se que o paciente tenha todas as vacinas atualizadas, incluindo vacinações profiláticas contra zoster, de acordo com as diretrizes de vacinação vigentes.

**Malignidades:** o risco de malignidades, incluindo linfoma, é aumentado em pacientes com artrite reumatoide. Medicamentos imunomoduladores poderão aumentar o risco de malignidades, incluindo linfoma. Os dados clínicos são atualmente limitados e estudos de longo prazo estão em andamento.

Foram observadas malignidades em estudos clínicos de RINVOQ® (upadacitinibe) (vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Considerar os riscos e benefícios do tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) antes de iniciar a terapia em pacientes com uma malignidade conhecida, exceto câncer de pele não melanoma (NMSC) tratado com sucesso ou ao considerar manter o uso de RINVOQ® (upadacitinibe) em pacientes que desenvolvam uma malignidade.

**Câncer de pele não melanoma:** cânceres de pele não melanoma foram reportados em pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe). Exame periódico da pele é recomendado para pacientes que apresentam maior risco para o câncer de pele.

#### **Parâmetros laboratoriais:**

- **Neutropenia:** o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) foi associado a uma maior incidência de neutropenia (CAN <1000 células/mm<sup>3</sup>). Não houve associação clara entre as baixas contagens de neutrófilos e a ocorrência de infecções graves.

- **Linfopenia:** as contagens de linfócitos <500 células/mm<sup>3</sup> foram reportadas em estudos clínicos com RINVOQ® (upadacitinibe). Não houve associação clara entre as baixas contagens de linfócitos e a ocorrência de infecções graves.

- **Anemia:** foram reportadas reduções nos níveis de hemoglobina para <8 g/dL em estudos clínicos com RINVOQ® (upadacitinibe).

A maior parte das alterações laboratoriais hematológicas mencionadas anteriormente foi temporária e se resolveu com interrupção temporária do tratamento.

Realizar avaliação na visita basal e posteriormente de acordo com o tratamento de rotina do paciente. O tratamento não deverá ser iniciado ou deverá ser temporariamente interrompido em pacientes que atendem aos critérios descritos na Tabela 8 (vide item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

- **Lipídios:** o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) foi associado a aumentos nos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) (vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Aumentos no colesterol LDL foram reduzidos aos níveis pré-tratamento em resposta à terapia com estatina. O efeito destas elevações nos parâmetros lipídicos na morbidade e mortalidade cardiovasculares não foi determinado.

Os pacientes deverão ser monitorados por 12 semanas após o início do tratamento e posteriormente, de acordo com as diretrizes clínicas internacionais para hiperlipidemia.

- **Elevações de enzimas hepáticas:** o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) foi associado com um aumento da incidência de elevação das enzimas hepáticas em comparação ao placebo.

Realizar avaliação na visita basal e posteriormente de acordo com o tratamento de rotina do paciente. Recomenda-se a investigação da causa da elevação das enzimas hepáticas para identificar possíveis causas de lesão hepática induzida pelo medicamento.

Caso sejam observados aumentos de ALT ou AST durante o tratamento de rotina do paciente e haja suspeita de lesão hepática induzida por droga, RINVOQ® (upadacitinibe) deverá ser interrompido até que este diagnóstico seja descartado.

- **Tromboembolismo venoso:** foram relatados eventos de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) em pacientes que receberam inibidores de JAK, incluindo upadacitinibe. O upadacitinibe deve ser usado com cautela em pacientes com alto risco de TVP / EP. Se ocorrerem características clínicas da TVP / EP, o tratamento com upadacitinibe deve ser temporariamente interrompido e os pacientes devem ser avaliados imediatamente, seguido de tratamento apropriado.

- **Medicamentos imunossupressores:** a combinação com outros potentes imunossupressores como azatioprina, ciclosporina, tacrolimo e DMARDs biológicas ou inibidores de JAK não foi avaliada em estudos clínicos e não é recomendada uma vez que o risco de imunossupressão aditiva não pode ser excluído.

#### **Cuidados e advertências para populações especiais:**

- **Uso pediátrico:** não é recomendado o uso de RINVOQ® (upadacitinibe) em crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade. RINVOQ® (upadacitinibe) não foi estudado nesta faixa etária.

- **Gravidez:** os dados limitados em humanos com RINVOQ® (upadacitinibe) não são suficientes para informar o risco associado à droga sobre má formação ao nascimento e aborto espontâneo em gestantes.

Com base em estudos em animais, o upadacitinibe apresenta potencial de afetar um feto em desenvolvimento.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em animais, o upadacitinibe demonstrou ser teratogênico em ratos e coelhos quando animais prenhes receberam upadacitinibe durante o período de organogênese em exposições múltiplas de 1,6 e 15 vezes a dose clínica de 15 mg para ratos e coelhos, respectivamente (vide *Dados em Animais*). Além disso, em um estudo de desenvolvimento pré/pós-natal em ratos, a administração de upadacitinibe não resultou em efeitos relacionados à droga nas mães ou filhotes.

#### *Dados em Animais*

O upadacitinibe demonstrou ser teratogênico em ratos e coelhos quando administrado em exposições de 1,6 e 15 vezes a dose clínica de 15 mg (com base na AUC nas doses orais maternas de 4 mg/kg/dia e 25 mg/kg/dia, respectivamente).

Em dois estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos, os animais prenhes foram tratados durante o período de organogênese desde o dia de gestação (GD) 6 ao GD 17. O upadacitinibe foi teratogênico em todos os níveis de dose estudados em ratos, exceto com a menor dose de 1,5 mg/kg/dia. Em doses de 4, 5, 25 e 75 mg/kg/dia, os efeitos relacionados ao upadacitinibe incluíram um aumento em duas malformações esqueléticas em particular (isto é, úmero de formato incorreto e escápula dobrada) e, na dose de 75 mg/kg/dia, um aumento nos ossos dobrados dos membros torácicos e pélvicos. Além disso, nas doses de 25 e 75 mg/kg/dia, houve um aumento nas costelas dobradas, uma variação esquelética, que também foi considerada relacionada ao upadacitinibe.

Em um estudo de desenvolvimento embriofetal em coelhos, os animais prenhes foram tratados durante o período de organogênese desde o GD 7 ao GD 19. O upadacitinibe foi teratogênico quando administrado em doses de 25 mg/kg/dia. Os efeitos no desenvolvimento observados na dose de 25 mg/kg/dia em coelhos

incluiram um aumento nas perdas pós-implantação, aumento nas reabsorções totais e precoces, menores pesos corporais fetais e aumento da incidência de malformações cardíacas. Além disso, a toxicidade materna foi evidente no grupo de dose de 25 mg/kg/dia como perda de peso, menor consumo de alimento e aumento da ocorrência de abortos.

Em um estudo de desenvolvimento pré/pós-natal em ratos, o desenvolvimento da prole em consequência à exposição das mães desde a implantação até a lactação e o desmame foi testado. Uma vez que as manifestações dos efeitos induzidos durante este período podem ser postergadas, as observações continuaram até a maturidade sexual dos filhotes. As mães foram tratadas desde o GD 6 até o Dia da Lactação (LD) 20. O upadacitinibe não causou efeitos em nenhum nível de dose em mães ou sua prole nos tempos de estudo comportamentais ou reprodutores.

**Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

- **Mulheres em idade fértil:** em estudos de desenvolvimento embriofetal em animais, upadacitinibe foi teratogênico em ratos e coelhos (vide *Dados em Animais*). Mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas a usar contracepção efetiva durante o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe), e por 4 semanas após a última dose.

- **Fertilidade:** com base em achados em ratos, o tratamento com upadacitinibe não reduz a fertilidade em machos ou fêmeas com potencial reprodutor (vide item “**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA - DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA**”).

- **Lactação:** não se sabe se o upadacitinibe/metabólitos são excretados no leite humano. Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais demonstraram excreção de upadacitinibe no leite.

Um risco aos neonatos/bebês não poderá ser descartado. RINVOQ® (upadacitinibe) não deverá ser utilizado durante a amamentação.

#### *Dados em Animais*

Após a administração de upadacitinibe a ratas lactantes, as concentrações de upadacitinibe no leite com o tempo foram aproximadamente 30 vezes mais elevadas que a exposição no leite em relação ao plasma materno. Aproximadamente 97% do material relacionado à droga no leite foi a droga precursora.

**Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:** RINVOQ® (upadacitinibe) não possui efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Inibidores potentes de CYP3A4**

A exposição ao upadacitinibe é aumentada quando coadministrado com inibidores potentes da CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol) (vide item “**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**”). RINVOQ® (upadacitinibe) deverá ser utilizado com cautela em pacientes que recebem tratamento crônico com inibidores potentes da CYP3A4.

### **Indutores potentes da CYP3A4**

A exposição ao upadacitinibe é reduzida quando coadministrado com indutores potentes de CYP3A4 (por exemplo, rifampicina), o que poderá causar redução do efeito terapêutico de RINVOQ® (upadacitinibe) (vide item “**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**”). Os pacientes deverão ser monitorados quanto a alterações na atividade da doença caso RINVOQ® (upadacitinibe) seja administrado concomitantemente com indutores potentes de CYP3A4.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser mantido em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C) em sua embalagem original. Proteger da umidade. Nestas condições, o medicamento apresenta 24 meses de validade.

**Após aberto, válido por 60 dias.**

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### Características físicas e organolépticas:

O comprimido revestido de liberação prolongada apresenta coloração roxa biconvexo, oblongo, com dimensões de 14 x 8 mm e com gravação ‘a15’ em um dos lados.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Dose recomendada

A dose oral recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg uma vez ao dia com ou sem alimento. A dose máxima não deve exceder 15mg/dia. Aproximadamente 80% do upadacitinibe presente no comprimido de liberação prolongada é liberado em 8 horas.

RINVOQ® (upadacitinibe) poderá ser utilizado como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outras DMARDs convencionais sintéticas.

RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser ingerido inteiro com água aproximadamente no mesmo horário a cada dia.

O tratamento deve ser continuado durante o tempo definido pelo médico.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

### Dose esquecida

Se uma dose de RINVOQ® (upadacitinibe) for esquecida, esta deve ser administrada assim que possível. A dose subsequente deverá ser administrada no horário regularmente agendado.

### Interrupção de dose

Recomenda-se que RINVOQ® (upadacitinibe) não seja iniciado em pacientes com contagem absoluta de linfócitos (CAL) menor que 500 células/mm<sup>3</sup>, contagem absoluta de neutrófilos (CAN) menor que 1000 células/mm<sup>3</sup> ou que possuam níveis de hemoglobina menores que 8 g/dL (vide itens “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

O tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) deverá ser interrompido se um paciente desenvolver uma infecção grave até que esta seja controlada (vide item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

**Tabela 8. Interrupções de dose recomendadas para anormalidades laboratoriais**

Valor laboratorial	Medida
Contagem Absoluta de Neutrófilos (CAN)	O tratamento deverá ser interrompido se a CAN for <1000 células/mm <sup>3</sup> e poderá ser reiniciado após o retorno da CAN acima deste valor
Contagem Absoluta de Linfócitos (CAL)	O tratamento deverá ser interrompido se a CAL for <500 células/mm <sup>3</sup> e poderá ser reiniciado após o retorno da CAL acima deste valor
Hemoglobina (Hb)	O tratamento deverá ser interrompido se a Hb for < 8 g/dL



	e poderá ser reiniciado após o retorno da Hb acima deste valor
Transaminases hepáticas	O tratamento deverá ser interrompido temporariamente se houver suspeita de lesão hepática induzida por droga

#### Administração em populações especiais

- **Pacientes pediátricos:** a segurança e a eficácia de RINVOQ® (upadacitinibe) em crianças e adolescentes de 0 a menores que 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

- **Pacientes idosos:** dos 4381 pacientes tratados nos cinco estudos clínicos de fase 3, um total de 906 pacientes com artrite reumatoide tinha 65 anos de idade ou mais. Não foram observadas diferenças na efetividade entre estes pacientes e pacientes mais jovens; no entanto, houve uma taxa mais elevada de eventos adversos gerais em idosos.

**Pacientes com comprometimento renal:** não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal leve, moderado ou grave. O uso de RINVOQ® (upadacitinibe) não foi estudado em indivíduos com nefropatia em estágio terminal. A hemodiálise não deverá causar um efeito clinicamente relevante nas exposições plasmáticas do upadacitinibe devido à importante contribuição do clearance não renal para a eliminação geral de upadacitinibe (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

**Pacientes com comprometimento hepático:** não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve (Child-Pugh A) ou moderado (Child-Pugh B). RINVOQ® (upadacitinibe) não é recomendado para uso em pacientes com comprometimento hepático grave (Child Pugh C) (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Experiência em estudos clínicos

Um total de 4.443 pacientes com artrite reumatoide foi tratado com upadacitinibe em estudos clínicos que representam 5.263 pacientes-ano de exposição a droga, dos quais 2.972 foram expostos por no mínimo um ano. Nos estudos de fase 3, 2.630 pacientes receberam no mínimo 1 dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, dos quais 1.607 foram expostos por no mínimo um ano. Três estudos controlados com placebo foram integrados (1.035 pacientes com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg uma vez ao dia e 1.042 pacientes com placebo) para avaliar a segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg em comparação ao placebo por até 12-14 semanas após início do tratamento.

A frequência de reações adversas listadas abaixo é definida com uso da seguinte convenção: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). Em cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem de seriedade decrescente.

#### - Infecções e infestações

**Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ):** infecções do trato respiratório superior (ITRS\*).

**Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ):** pneumonia, herpes zoster, herpes simples\*\*, candidíase oral.

#### - Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

**Reação comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):** neutropenia

#### - Distúrbios metabólicos e nutricionais

**Reação comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):** hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia



**- Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais**

**Reação comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):** tosse

**- Distúrbios gastrointestinais**

**Reação comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):** náusea

**- Distúrbios gerais e condições no local de administração**

**Reação comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):** pirexia

**- Investigações**

**Reação comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):** aumento de creatina fosfoquinase sérica (CPK), aumento de ALT, aumento de AST, aumento de peso

\*ITRS inclui: sinusite aguda, laringite, nasofaringite, dor orofaríngea, faringite, faringotonsilite, rinite, sinusite, tonsilite, infecção viral do trato respiratório superior

\*\* Herpes simplex inclui herpes oral

**Reações Adversas Específicas**

**Infecções**

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, a frequência de infecções em 12/14 semanas no grupo RINVOQ<sup>®</sup> (upadacitinibe) 15 mg foi de 27,4% em comparação a 20,9% no grupo placebo. Em estudos controlados com metotrexato (MTX), a frequência de infecção em 12/14 semanas no grupo de monoterapia com RINVOQ<sup>®</sup> (upadacitinibe) 15 mg foi de 19,5% em comparação a 24,0% no grupo MTX. A taxa geral crônica de infecções para o grupo RINVOQ<sup>®</sup> (upadacitinibe) 15 mg entre todos os cinco estudos clínicos de fase 3 (2.630 pacientes) foi de 93,7 eventos a cada 100 pacientes-ano.

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, a frequência de infecção grave em 12/14 semanas no grupo RINVOQ<sup>®</sup> (upadacitinibe) 15 mg foi de 1,2% em comparação a 0,6% no grupo placebo. Em estudos controlados com MTX, a frequência de infecção grave em 12/14 semanas no grupo de monoterapia com RINVOQ<sup>®</sup> (upadacitinibe) 15 mg foi de 0,6% em comparação a 0,4% no grupo MTX. A taxa geral de infecções sérias a longo prazo para o grupo RINVOQ<sup>®</sup> (upadacitinibe) 15 mg entre todos os cinco estudos clínicos de fase 3 foi de 3,8 eventos a cada 100 pacientes-ano. As infecções sérias relatadas mais frequentemente foram pneumonia e celulite. A taxa de infecções sérias permaneceu estável com a exposição a longo prazo.

Houve uma taxa mais elevada de infecções graves em pacientes com idade  $\geq 75$  anos, embora os dados sejam limitados.

**Tuberculose**

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, não houve casos ativos de tuberculose relatados em qualquer grupo de tratamento. Em estudos controlados com MTX, não houve casos em 12/14 semanas no grupo de monoterapia com RINVOQ<sup>®</sup> (upadacitinibe) 15 mg ou no grupo MTX. A taxa geral de tuberculose ativa a longo prazo para o grupo RINVOQ<sup>®</sup> (upadacitinibe) 15 mg entre todos os cinco estudos clínicos de fase 3 foi de 0,1 eventos a cada 100 pacientes-ano.

**Infecções oportunistas (excluindo tuberculose)**

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, a frequência de infecções oportunistas em 12/14 semanas no grupo RINVOQ<sup>®</sup> (upadacitinibe) 15 mg foi de 0,5%

em comparação a 0,3% no grupo placebo. Em estudos controlados com MTX, não houve casos de infecções oportunistas em 12/14 semanas no grupo de monoterapia com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e 0,2% no grupo MTX. A taxa geral de infecções oportunistas a longo prazo para o grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg entre todos os cinco estudos clínicos de fase 3 foi de 0,6 eventos a cada 100 pacientes-ano.

### **Malignidades**

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, a frequência de malignidades, excluindo NMSC em 12/14 semanas no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi de < 0,1% em comparação a < 0,1% no grupo placebo. Em estudos controlados com MTX, a frequência de malignidades, excluindo Câncer de Pele não Melanoma em 12/14 semanas no grupo de monoterapia com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi de 0,6% em comparação a 0,2% no grupo MTX. A taxa geral de incidência de malignidades excluindo NMSC a longo prazo para o grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg no programa de estudo clínico foi 0,8 a cada 100 pacientes-ano.

### **Perfurações Gastrointestinais**

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, a frequência de perfurações gastrointestinais no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi de 0,2% em comparação a 0% no grupo placebo. Em estudos controlados com MTX, não houve perfurações gastrointestinais em 12/14 semanas no grupo de monoterapia com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg ou grupo MTX. A taxa geral de perfuração gastrointestinal a longo prazo para o grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg entre todos os cinco estudos clínicos de fase 3 foi de 0,08 eventos a cada 100 pacientes-ano.

### **Trombose**

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, houve dois (0,2%) eventos de trombose venosa (embolia pulmonar ou trombose venosa profunda) no grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg em comparação a um evento (0,1%) no grupo placebo. Em estudos controlados com MTX, houve um evento de VTE (tromboembolismo venoso) (0,2%) em 12/14 semanas no grupo de monoterapia com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e não houve eventos no grupo MTX. A taxa geral de incidência de VTE a longo prazo para o grupo RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg entre todos os cinco estudos clínicos de fase 3 foi de 0,6 a cada 100 pacientes-ano.

### **Elevações de transaminases hepáticas**

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, por até 12/14 semanas, elevações de alanina transaminase (ALT) e aspartato transaminase (AST) de  $\geq 3$  x limite superior da normalidade (ULN) em no mínimo uma medição foram observadas em 2,1% e 1,5% dos pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, em comparação a 1,5% e 0,7%, respectivamente, dos pacientes tratados com placebo. A maior parte dos casos de elevações de transaminase hepática foi assintomática e temporária.

Em estudos controlados com MTX, por até 12/14 semanas, elevações de ALT e AST de  $\geq 3$  x ULN em no mínimo uma medição foram observadas em 0,8% e 0,4% dos pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, em comparação a 1,9% e 0,9%, respectivamente, dos pacientes tratados com MTX. O padrão e a incidência de elevação de ALT/AST permaneceram estáveis com o tempo, inclusive em um estudo de extensão a longo prazo.

### **Elevações lipídicas**

O tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg foi associado a aumentos nos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, triglicerídeos, colesterol LDL e colesterol HDL. As elevações de colesterol LDL e HDL tiveram seu pico até a semana 8 e permaneceram estáveis posteriormente. Em estudos controlados, por até 12/14 semanas, as alterações desde o valor basal nos parâmetros lipídicos em pacientes tratados com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg são resumidos abaixo:

- Aumento de colesterol LDL médio em 0,38 mmol/L.
- Aumento de colesterol HDL médio em 0,21 mmol/L.
- A proporção LDL/HDL médio permaneceu estável.
- Aumento de triglicerídeos médios em 0,15 mmol/L.

#### **Elevações de creatina fosfoquinase**

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, por até 12/14 semanas, foram observados aumentos nos valores de creatina fosfoquinase (CPK). Foram relatadas elevações de CPK > 5 x ULN em 1,0% e 0,3% dos pacientes por 12/14 semanas nos grupos RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e placebo, respectivamente. A maior parte das elevações > 5 x ULN foi temporária e não necessitou de descontinuação do tratamento. Os valores médios de CPK aumentaram até a semana 4 e então permaneceram estáveis no valor aumentado posteriormente, inclusive com terapia prolongada.

#### **Neutropenia**

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, por até 12/14 semanas, houve reduções nas contagens de neutrófilos abaixo de 1.000 células/mm<sup>3</sup> em no mínimo uma medição em 1,1% e <0,1% dos pacientes nos grupos utilizando RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e placebo, respectivamente. Em estudos clínicos, o tratamento foi interrompido em resposta a CAN <1.000 células/mm<sup>3</sup>. O padrão e a incidência de reduções nas contagens de neutrófilos permaneceram estáveis em um valor menor que o basal ao longo do tempo, inclusive com a terapia prolongada.

#### **Linfopenia**

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, por até 12/14 semanas, houve reduções nas contagens de linfócitos abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup> em no mínimo uma medição em 0,9% e 0,7% dos pacientes nos grupos utilizando RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e placebo, respectivamente.

#### **Anemia**

Em estudos clínicos controlados por placebo com histórico de uso de DMARDs, por até 12/14 semanas, houve reduções de hemoglobina abaixo de 8 g/dL em no mínimo uma medição em <0,1% dos pacientes nos grupos utilizando RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg e placebo.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

O upadacitinibe foi administrado em estudos clínicos até doses equivalentes na AUC diária de até 60 mg em liberação prolongada uma vez ao dia. Os eventos adversos foram comparáveis aos observados em doses menores e não foram identificadas toxicidades específicas. Aproximadamente 90% do upadacitinibe na circulação sistêmica é eliminado no período de 24 horas da administração (na variação de doses avaliadas em estudos clínicos). Em caso de uma superdose, é recomendado que o paciente seja monitorado quanto aos sinais e sintomas de reações adversas. Pacientes que venham desenvolver reações adversas deverão receber tratamento adequado.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **III) DIZERES LEGAIS**

AbbVie Farmacêutica LTDA  
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C  
Santo Amaro  
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651  
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA  
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar  
Brooklin  
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600  
abbvie.com

abbvie

MS: 1.9860.0017

Farm. Resp.: Joyce M. C. Camargo  
CRF-SP nº 17.077

**Fabricado por:**

AbbVie Ireland NL B.V. - Sligo - Irlanda

**Embalado por:**

AbbVie Inc.  
1 N. Waukegan Rd, North Chicago – EUA

**Importado por:**

AbbVie Farmacêutica Ltda.  
Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C - São Paulo - SP  
CNPJ: 15.800.545/0001-50

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**AbbVie Line**  
Central de Relacionamento  
**0800 022 2843**  
[www.abbvie.com.br](http://www.abbvie.com.br)



BU01.06

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 03/02/2020.**

AbbVie Farmacêutica LTDA  
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C  
Santo Amaro  
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651  
[abbvie.com](http://abbvie.com)

AbbVie Farmacêutica LTDA  
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar  
Brooklin  
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600  
[abbvie.com](http://abbvie.com)