



Eli Lilly do Brasil Ltda.
Avenida Morumbi, 8264
04703-002 São Paulo, SP, Brasil
Phone: (55 11) 2144-6911
Fax: (55 11) 2144-6966

São Paulo, 21 de janeiro de 2022.

À Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE
Ministério da Saúde
Brasília – DF

Assunto: Solicitação de incorporação do medicamento Baricitinibe para o tratamento da COVID-19 em pacientes adultos, hospitalizados e que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva.

Proponente: Eli Lilly do Brasil

Destinatário: CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, SCTIE/MS.

Encaminhamos à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC o formulário e relatório para submissão de solicitação de incorporação do medicamento Baricitinibe para o tratamento da COVID-19 em pacientes adultos, hospitalizados e que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva.

Orlando Silva (21 de January de 2022 12:49 GMT-3)

Orlando Vitor da Silva
Diretor de Assuntos Corporativos & Regulatórios
CPF: 001.827.938-42

OLUMIANT® (baricitinibe) no tratamento de
pacientes com COVID-19, hospitalizados e que
necessitam de suplementação de oxigênio

Eli Lilly

21 de janeiro de 2022

CONFIDENCIAL

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

Parecer Técnico-Científico

Baricitinibe no tratamento de pacientes adultos com COVID-19, hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva.

Elaborado por Origin Health Company em suporte ao formulário de pedido de incorporação de baricitinibe, conforme solicitação da Eli Lilly, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Janeiro de 2022

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

TÍTULO: Baricitinibe no tratamento de pacientes adultos com COVID-19, hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva.

ÓRGÃO FINANCIADOR: Eli Lilly.

AUTORES: Leticia Dias¹, Gabriel Marasco², Laura Murta³ e Camila Pepe⁴

REVISORES: Thais Barros⁵, Camila de Lima Tostes⁶, José Miguel do Nascimento Júnior⁷

¹ Farmacêutica, coordenadora de *Health Economics* na ORIGIN Health Company.

² Biomédico, coordenador de projetos na ORIGIN Health Company.

³ Biomédica, *head* da unidade de *Health Economics* na Origin Health Company.

⁴ Engenheira, diretora de projetos na Origin Health Company.

⁵ Farmacêutica, Gerente de acesso estratégico Eli Lilly.

⁶ Reumatologista, Gerente médica Eli Lilly.

⁷ Farmacêutico, Gerente Sênior de Acesso Público e Assuntos Corporativos.

RESUMO EXECUTIVO

Resumo Executivo do Parecer Técnico-Científico

Título/pergunta: O uso de baricitinibe em monoterapia ou associado à terapia padrão é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com COVID-19, hospitalizados e que necessitam de suplementação de oxigênio?

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

Breve justificativa para a recomendação: Desde 2020, baricitinibe foi investigado como terapia potencial para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 pelo seu mecanismo de ação capaz de modular a atividade da IL-6, que apresenta papel principal na cascata hiperinflamatória, observada em quadros graves da doença. Como imunomodulador, baricitinibe, é uma das principais estratégias farmacológicas com potencial de tratamento de pacientes que apresentam tempestade de citocinas associada com o acometimento pulmonar. Os dados da literatura mostraram que, baricitinibe associado à terapia padrão levou a redução significativa da mortalidade em 28 dias de pacientes hospitalizados com COVID-19, quando comparados ao uso de terapia padrão em monoterapia, com perfil de segurança satisfatório. Mediante dados de três ensaios clínicos randomizados com 2.659 participantes para baricitinibe, é fortemente recomendado para o tratamento de pacientes com covid-19 grave em combinação com corticóides, conforme *guideline* da Organização Mundial da Saúde, ao apresentar nível de evidência de certeza moderada para benefícios na mortalidade, duração da ventilação mecânica e tempo de internação hospitalar, sem aumento observado nos eventos adversos que levem à descontinuação do medicamento. Assim, a incorporação de (baricitinibe) possibilita o acesso a uma alternativa eficaz e segura para pacientes adultos com COVID-19, hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva.

População-alvo: Pacientes adultos com COVID-19, hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva.

Tecnologia: Baricitinibe.

Comparador: Terapia padrão.

Local de utilização da tecnologia: Com ou sem alimento, em regime hospitalar.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até janeiro de 2022 nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, LILACS, CRD e EMBASE. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinzenta. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foi incluído o estudo COV-BARRIER, um ensaio clínico randomizado, que comparou baricitinibe + terapia padrão ao placebo + terapia padrão. De acordo com os resultados, o uso de baricitinibe + terapia padrão levou a redução significativa da mortalidade em 28 dias de pacientes hospitalizados com COVID-19, quando comparados ao uso de terapia padrão em monoterapia. Ainda, em 14 dias, a chance de melhora clínica global na NIAIS-OS foi 1,28 vezes maior com baricitinibe do que com placebo. Em termos de segurança, de um modo geral observou-se um perfil similar da intervenção ao comparador, mas com menor proporção de pacientes com EAs graves no grupo baricitinibe.

Qualidade da evidência:

Mortalidade	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Progressão	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Melhora do <i>status</i> clínico	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Duração da hospitalização	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Síntese de informações econômicas: O uso de baricitinibe para o tratamento de adultos hospitalizados com COVID-19 é custo-efetivo em comparação com terapia padrão (TP). Nas análises principais 1 e 2, formuladas com base nos dados do estudo COV-BARRIER o tratamento com baricitinibe + TP resultou em um ICER por QALY vs. Placebo + TP abaixo do limiar de R\$ 105.516 assumido no modelo (3x PIB *per capita*), sendo a razão de custo-efetividade incremental (ICER) de R\$ 1.909 por QALY e R\$ 1.577 por ano de vida salvo contra placebo + TP mostrando custos totais mais elevados e QALYs totais e anos de vida aumentados. O custo incremental por evento evitado foi de R\$ 6.997, por morte evitada. Já nas análises de cenário alternativas 3 e 4 formuladas de maneira exploratória, com base nos dados do estudo COV-BARRIER associado aos dados do estudo ACTT-2, o tratamento com baricitinibe resultou em uma economia de recursos em comparação com placebo + TP.

Os impactos orçamentários construídos demonstram que para as análises 1 e 2, a incorporação de baricitinibe estaria relacionada a um incremento de custos para o sistema (custos diretos de aquisição da tecnologia), entretanto, para as análises 3 e 4, a incorporação estaria relacionada a uma economia de recursos para o SUS. No cenário 1 haveria um incremento acumulado em 5 anos de aproximadamente de R\$ 1,53 milhões, e, no melhor cenário (4), haveria uma economia acumulada em 5 anos de aproximadamente de R\$ 29,68 milhões.

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO.....	5
SUMÁRIO.....	7
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	10
LISTA DE TABELAS.....	11
LISTA DE FIGURAS.....	13
1 CONTEXTO.....	14
1.1 Objetivo do parecer	14
2 INTRODUÇÃO	16
2.1 Descrição da doença	16
2.2 Descrição da tecnologia	18
2.3 Preço proposto para incorporação	23
3 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	24
3.1 Questão do Estudo.....	24
3.1.1 Intervenção	24
3.1.2 População	25
3.1.3 Comparação	25
3.2 Estratégia de busca	29
3.2.1 Fontes de dados	29
3.2.2 Vocabulário controlado.....	29
3.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	37
3.4 Critérios de qualidade	38
3.4.1 Avaliação crítica.....	38
3.4.2 Qualidade da evidência.....	38
3.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	39
3.5.1 Descrição do estudo selecionado.....	40
3.5.2 Análise da qualidade da evidência	46
3.5.3 Outras evidências	47
3.6 Resultados da busca realizada (estudos econômicos)	55
3.6.1 Descrição do estudo selecionado.....	56
4 AVALIAÇÃO ECONÔMICA	58
4.1 Objetivo	58
4.2 População alvo	58

4.3	Horizonte de tempo	58
4.4	Perspectiva	58
4.5	Comparadores	58
4.6	Taxa de desconto	59
4.7	Desfechos considerados.....	59
4.7.1	Desfechos econômicos.....	59
4.7.2	Desfechos clínicos	59
4.8	Modelo econômico	60
4.9	Análises do modelo	61
4.9.1	Análises principais	61
4.9.2	Análise de sensibilidade univariada	62
4.9.3	Análise de sensibilidade probabilística	62
4.10	Premissas.....	63
4.11	Dados do modelo	63
4.11.1	Parâmetros gerais	63
4.11.2	Parâmetros clínicos	64
4.11.3	Parâmetros de custo	68
4.11.4	Utilidade	69
4.12	Resultados Análise 1.....	70
4.12.1	Custo-efetividade	70
4.12.2	Análises de sensibilidade.....	73
4.13	Resultados Análise 2.....	75
4.13.1	Custo-efetividade	75
4.13.2	Análises de sensibilidade.....	78
4.14	Resultados Análise 3.....	80
4.14.1	Custo-efetividade	80
4.14.2	Análises de sensibilidade.....	82
4.15	Resultados Análise 4.....	85
4.15.1	Custo-efetividade	85
4.15.2	Análises de sensibilidade.....	87
5	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	91
5.1	Objetivo	91
5.2	Comparadores	91
5.3	População elegível.....	91
5.4	Participação de mercado (<i>Market-share</i>)	93

5.5	Custos	94
5.6	Resultados Análise 1 – Cenário base.....	94
5.7	Resultados Análise 2 – Cenário base.....	95
5.8	Resultados Análise 3 – Cenário alternativo.....	95
5.9	Resultados Análise 4 – Cenário alternativo.....	96
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	97
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99
	ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO OLUMIANT®.....	105
	ANEXO 2. PREÇO CMED – OLUMIANT®	106
	ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	107
	ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	108
	ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS	112
	ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	113
	ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	114

LISTA DE SIGLAS E ABREVIÇÕES

ACTT	<i>Adaptive Covid-19 Treatment Trial</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
COVID-19	Doença do coronavírus 2019
EA	Evento adverso
ECA-2	Enzima conversora de angiotensina 2
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ICER	Razão de custo-efetividade incremental
IL	Interleucina
JAK	Janus quinase
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NE	Não estimável
NIAID-OS	<i>National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
QALY	<i>Anos de vida ajustados pela qualidade</i>
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0</i>
RS	Revisão sistemática
SRAG	Síndrome respiratória aguda grave
STAT	Ativadores da transcrição
TP	Terapia padrão

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Ficha técnica da tecnologia	18
Tabela 2. Recomendações do uso de baricitinibe em <i>guidelines</i>	21
Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.	24
Tabela 4. Descrição das categorias do estado clínico dos pacientes segundo estudo ACTT.	25
Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.	30
Tabela 6. Estratégias de busca.	34
Tabela 7. Estudo incluído para análise.....	40
Tabela 8. Desfechos de eficácia. Marconi, 2021. (20).....	42
Tabela 9. Desfechos de segurança. Marconi, 2021. (19)	45
Tabela 10. Classificação da qualidade da evidência.....	46
Tabela 11. Desfechos de eficácia. Kalil, 2021. (18)	50
Tabela 12. Desfechos de eficácia secundários adicionais. Kalil, 2021. (18)	52
Tabela 13. Estudo incluído para análise.....	56
Tabela 14. Análises incluídas.....	61
Tabela 15. Parâmetros gerais.....	64
Tabela 16. Inputs de comorbidade.	64
Tabela 17. Regimes de tratamento.....	65
Tabela 18. Parâmetros clínicos para a população do COV-BARRIER.....	65
Tabela 19. Eficácia do tratamento de incidência e duração para a Análise 1 e Análise 2.	66
Tabela 20. Eficácia do tratamento de incidência e duração para a Análise 3 e Análise 4.	67
Tabela 21. Custos hospitalares considerados no modelo.....	68
Tabela 22. Utilidades por faixa etária utilizadas no modelo.....	69
Tabela 23. Desutilidades utilizadas no modelo.....	70
Tabela 24. Análise 1 – Resultados de custo-efetividade.....	71
Tabela 25. Análise 1 – Decomposição de custos.....	71
Tabela 26. Análise 1 – Decomposição de QALYs.....	72
Tabela 27. Análise 1 – Resultados clínicos.....	72
Tabela 28. Resultados da análise de sensibilidade por quadrante.....	75
Tabela 29. Análise 2 – Resultados de custo-efetividade.....	76
Tabela 30. Análise 2 – Decomposição de custos.....	76
Tabela 31. Análise 2 – Decomposição de QALYs.....	77
Tabela 32. Análise 2 – Resultados clínicos.....	77
Tabela 33. Resultados da análise de sensibilidade por quadrante.....	80

Tabela 34. Análise 3 – Resultados de custo-efetividade.....	81
Tabela 35. Análise 3 – Decomposição de custos.....	81
Tabela 36. Análise 3 – Decomposição de QALYs.....	81
Tabela 37. Análise 3 – Resultados clínicos.....	82
Tabela 38. Resultados da análise de sensibilidade por quadrante.....	85
Tabela 39. Análise 4 – Resultados de custo-efetividade.....	86
Tabela 40. Análise 4 – Decomposição de custos.....	86
Tabela 41. Análise 4 – Decomposição de QALYs.....	87
Tabela 42. Análise 4 – Resultados clínicos.....	87
Tabela 43. Resultados da análise de sensibilidade por quadrante.....	90
Tabela 44. Dados históricos SRAG de janeiro de 2020 a outubro de 2021.....	92
Tabela 45. População elegível por ano.....	93
Tabela 46. Número de pacientes por tratamento ano a ano.....	93
Tabela 47. Resultado do impacto orçamentário – análise 1 (R\$).....	94
Tabela 48. Resultado do impacto orçamentário – análise 2 (R\$).....	95
Tabela 49. Resultado do impacto orçamentário – análise 3 (R\$).....	95
Tabela 50. Resultado do impacto orçamentário – análise 4 (R\$).....	96

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Variantes detectadas no Brasil pela Rede Genômica. (15)	18
Figura 2. Potenciais mecanismos de ação de baricitinibe. Spinelli, 2020. (18).....	20
Figura 3. Tratamento farmacológico do paciente hospitalizado com COVID-19. Ministério da Saúde, 2021. (8)	26
Figura 4. Medicamentos no tratamento de pacientes com COVID-19 - <i>A living WHO guideline on drugs for covid-19</i> . Guideline Development Group (GDG), WHO, 2022. (32)	28
Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.....	39
Figura 6. Mortalidade por todas as causas em 28 dias nos subgrupos com uso de remdesivir no <i>baseline</i> (A) e sem uso de remdesivir no <i>baseline</i> (B). Marconi, 2021. (21).....	44
Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.....	56
Figura 8. Modelo econômico.....	60
Figura 9. Análise de sensibilidade univariada – Análise 1	73
Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística – Análise 1	74
Figura 11. Curva de aceitabilidade – Análise 1.....	74
Figura 12. Análise de sensibilidade univariada – Análise 2.....	78
Figura 13. Análise de sensibilidade probabilística – Análise 2	79
Figura 14. Curva de aceitabilidade – Análise 2.....	79
Figura 15. Análise de sensibilidade univariada – Análise 3.....	83
Figura 16. Análise de sensibilidade probabilística – Análise 3.	84
Figura 17. Curva de aceitabilidade – Análise 3.....	84
Figura 18. Análise de sensibilidade univariada – Análise 4.....	88
Figura 19. Análise de sensibilidade probabilística – Análise 4.	89
Figura 20. Curva de aceitabilidade – Análise 4.....	89
Figura 21. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> . RoB2 Development Group, 2019. (34)	108

1 CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Baricitinibe está sendo proposto para a seguinte indicação:

COVID-19:

Pacientes adultos com doença do coronavírus 2019 (COVID-19), hospitalizados e que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-efetividade de baricitinibe no tratamento da COVID-19 em pacientes adultos hospitalizados e que necessitam de suplementação de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva.

1.2. Contexto

A COVID-19, doença infectocontagiosa causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARSCoV-2), foi declarada pandemia em março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde. Em novembro de 2021, o Brasil atingiu a marca de mais de 600 mil óbitos associados à COVID-19 (1), no entanto, o percentual de vacinados cresce e há desaceleração da transmissão na maioria dos estados da união. Em adição à vacinação, as variantes do vírus têm modificado o cenário epidemiológico com destaque para o aumento do número de internações de pacientes jovens e a rápida evolução dos casos para intubação e ventilação mecânica, embora a causalidade ainda não esteja bem esclarecida. Estudo publicado que analisou uma coorte de cerca de 250 mil brasileiros internados com COVID-19 (2), observou que 84% dos pacientes possuíam alguma comorbidade. A mortalidade geral foi de 38%, chegando a 80% no grupo de pacientes submetidos à ventilação invasiva.

As tecnologias atualmente empregadas no tratamento de pacientes com COVID-19 incluem medicamentos antivirais e imunomoduladores, além de estratégias não farmacológicas. A avaliação da efetividade destas estratégias terapêuticas por meio de estudos observacionais é dificultada por fatores de confundimento, como é o caso de cointervenções, além da heterogeneidade dos cenários de estudo e das características clínicas dos pacientes, como a idade e presença de comorbidades. (3)

A identificação e uso ampliado de um tratamento eficaz pode reduzir a letalidade e complicações, como a insuficiência renal e respiratória, e evitar a lotação de leitos de terapia intensiva, além de reduzir a eliminação viral e transmissão da doença para amigos, familiares e profissionais de saúde. (4)

Diante deste cenário, a pesquisa de tratamentos eficazes é fundamental, especialmente em quadros graves da doença, em que pacientes se encontram hospitalizados e com menor probabilidade de responderem positivamente a tratamentos anteriores, sendo a prevenção de óbitos o desfecho preferencial.

No Brasil, baricitinibe possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2018 para o tratamento da artrite reumatoide moderada a grave em pacientes adultos (5), sendo, inclusive, incorporado ao arsenal de opções terapêuticas destinadas ao tratamento dessa doença no âmbito do SUS no ano de 2020. (6) Em agosto de 2021, a ANVISA aprovou baricitinibe para tratamento de dermatite atópica moderada a grave em adultos. E, logo em seguida, em 17 de setembro foi aprovada a nova indicação de baricitinibe para o tratamento da COVID-19 em pacientes adultos hospitalizados e que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de baixo/alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva. (7)

Oportuno ressaltar que o documento elaborado pela CONITEC (Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso) (8), atualmente sob a avaliação pelo Ministério da Saúde, foi produzido antes de ocorrer a aprovação regulatória da nova indicação em bula de baricitinibe para tratamento da COVID-19 pela ANVISA (7), sendo baricitinibe, uma molécula que já havia sido mapeada pela CONITEC com potencial para tratamento da COVID-19, conforme alerta de monitoramento de horizonte tecnológico publicado em junho de 2021 (9), porém devido à época em que houve a aprovação regulatória da nova indicação terapêutica, não foi incluído na análise vigente. Além da CONITEC, a *Pan American Health Organization* (PAHO), publica e atualiza regularmente seu documento oficial com monitoramento e síntese de evidências sobre terapias potenciais para tratamento da COVID-19, incluindo baricitinibe. (10)

Recentemente, o grupo de especialistas da Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou que baricitinibe é fortemente recomendado para pacientes com COVID-19 grave ou crítico em combinação com corticoides. As recomendações fazem parte de uma iniciativa de atualização contínua de *guidelines* desenvolvida pela OMS com o apoio metodológico da *MAGIC Evidence Ecosystem Foundation*. (11)

2 INTRODUÇÃO

2.1 Descrição da doença

A COVID-19 é uma infecção respiratória aguda, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, que foi descoberto em amostras de lavado broncoalveolar obtidas de pacientes com pneumonia de causa desconhecida na cidade de Wuhan, China, em dezembro de 2019. O SARS-CoV-2 pertence ao subgênero Sarbecovirus da família *Coronaviridae*, sendo um dos sete coronavírus conhecidos por infectar humanos. (9)

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou a COVID-19 como uma pandemia. (9) Desde então, o número de casos da doença cresceu, totalizando mais de 22 milhões de casos confirmados até o final de novembro de 2021 no Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde. Nesse mesmo período, cerca de 600 mil pessoas morreram em decorrência da doença. (1)

A COVID-19 é uma doença trifásica que inclui as fases de infecção inicial, fase pulmonar e fase hiperimune, caracterizada por uma resposta hiperinflamatória que se inicia a partir do 10º dia do curso da doença e pode levar a lesões de órgãos-alvo. O tratamento da COVID-19 varia de acordo com a fase da doença e pode ser classificado como profilático, precoce ou tardio. (12)

As manifestações clínicas da COVID-19 podem aparecer de dois a 14 dias após a exposição ao vírus e variam desde casos assintomáticos, passando por quadros leves até pacientes com doença grave e críticos. Dessa forma, o espectro de sintomas é amplo e inclui, dentre outros sintomas, febre ou calafrios, tosse, falta de ar ou dificuldade respiratória, fadiga, dores musculares, dor de cabeça, perda do olfato ou do paladar, dor de garganta, congestão nasal ou coriza, náusea ou vômito e diarreia. (9)

Apesar de a maioria das pessoas infectadas apresentar apenas sintomas leves da doença, entre 15% e 20% dos infectados evoluem a quadros graves. No Brasil, entre fevereiro e agosto de 2020, cerca de 250 mil pacientes com 20 anos ou mais foram hospitalizados em decorrência de complicações da COVID-19 e, desses, 23% precisaram de ventilação mecânica invasiva e 38% faleceram. Adicionalmente, segundo análises com dados de maio de 2020 registrados no sistema SIVEP-Gripe, 30% dos casos hospitalizados de COVID-19 precisaram de internação na UTI, com duração mediana de 5 dias. (13)

É fundamental que se dê atenção especial aos sinais e sintomas que indicam a piora do quadro clínico, a fim de que cuidados médicos adequados sejam ofertados aos pacientes, inclusive a hospitalização quando necessário. (9)

Os mecanismos que culminam no agravamento da COVID-19 ainda não são completamente compreendidos. Evidências sugerem que uma resposta excessiva do sistema imunológico seja um dos fatores que causam a piora dos pacientes. De fato, já foi observado que pacientes em estado grave apresentam elevada concentração plasmática de citocinas pró-inflamatórias que caracteriza a chamada síndrome da “tempestade de citocinas”. Dentre as citocinas envolvidas, a IL-6 desempenha papel principal, pois a sua ativação deflagra a ativação em cadeia de outras citocinas pró-inflamatórias, resultando em uma resposta hiperinflamatória. Dessa forma, medicamentos capazes de modular a atividade da IL-6, como é o caso do baricitinibe, representam uma alternativa terapêutica potencial para tratar pacientes com COVID-19. (9)

A detecção de variantes do SARS-cov-2 tem crescido em todo o mundo, trazendo apreensão quando ao risco de escape imune com perda da eficácia tanto de tratamentos a base de anticorpos, como de vacinas. São denominadas “variantes de interesse” aquelas com: – aumento na transmissibilidade – aumento no risco de quadros graves – redução significativa na neutralização por anticorpos – risco de eficácia reduzida de tratamentos ou vacinas. (14) A Figura 1 apresenta os dados da Rede Genômica da FIOCRUZ. (15)



Figura 1. Variantes detectadas no Brasil pela Rede Genômica. (15)

Os mecanismos que culminam no agravamento da COVID-19 ainda não são completamente compreendidos. Evidências sugerem que uma resposta excessiva do sistema imunológico seja um dos fatores que causam a piora dos pacientes. De fato, já foi observado que pacientes em estado grave apresentam elevada concentração plasmática de citocinas pró-inflamatórias que caracteriza a chamada síndrome da “tempestade de citocinas”. Dentre as citocinas envolvidas, a IL-6 desempenha papel principal, pois a sua ativação deflagra o acionamento em cadeia de outras citocinas pró-inflamatórias, resultando em uma resposta hiperinflamatória. Dessa forma, medicamentos capazes de modular a atividade da IL-6, como é o caso do baricitinibe, representam uma alternativa terapêutica potencial para tratar pacientes com COVID-19. (9)

2.2 Descrição da tecnologia

Tabela 1. Ficha técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
------	-------------

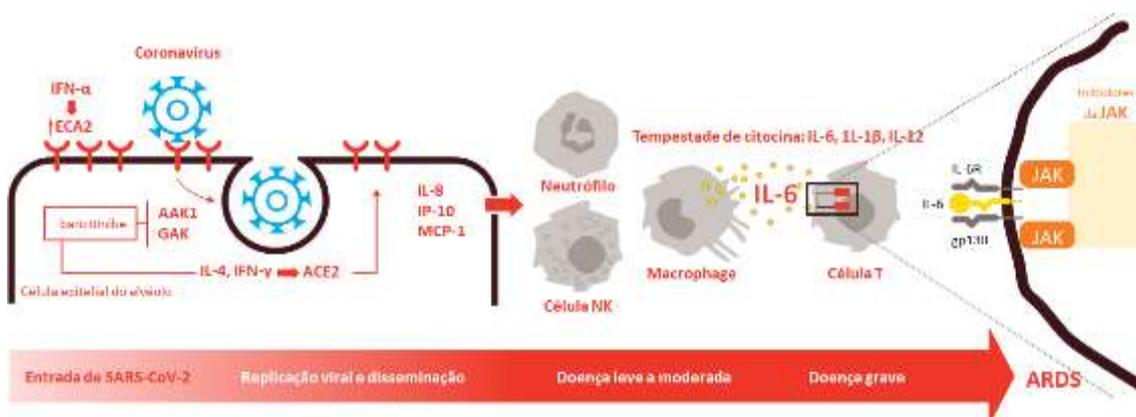
Princípio ativo	Baricitinibe
Nome comercial	OLUMIANT®
Apresentação	Comprimidos revestidos com 2 ou 4 mg de baricitinibe, em embalagens contendo 30 comprimidos.
Detentor do Registro	ELI LILLY DO BRASIL LTDA Registro nº 112600198 Processo 25351.052927/2017-22
Fabricante do insumo farmacêutico ativo	Fabricante: LILLY DEL CARIBE, INC. Endereço: 65TH INFANTRY ROAD KM 12,6 - CAROLINA, PR 00985 - PUERTO RICO - PORTO RICO (ESTADOS UNIDOS) Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo
Fabricante do produto acabado (embalado)	Fabricante: LILLY, S.A Endereço: AV DA DE LA INDUSTRIA, 30, ALCOBENDAS 28108 (MADRID) - ESPANHA Etapa de Fabricação: Embalagem primária e secundária
Indicações aprovadas na ANVISA	Tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave, em pacientes adultos com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença (não biológicos e biológicos), em monoterapia ou em combinação com metotrexato. Dermatite atópica moderada a grave, em pacientes adultos que são candidatos à terapia sistêmica. Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) em pacientes adultos hospitalizados que necessitam de suplementação de oxigênio (máscara ou cateter nasal ou ato fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva).
Indicação proposta para incorporação	Tratamento de pacientes adultos com COVID-19, hospitalizados e que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva
Posologia e forma de administração da indicação proposta para incorporação	Via oral, sendo 4 mg uma vez ao dia durante 14 dias ou até a alta hospitalar, o que ocorrer primeiro.
Patente	Olumiant (baricitinib) Protocolo INPI = X19081, Pedido de Patente brasileira PI0909040-1, apresentado em 10 de março de 2009.
Preço proposto para incorporação	R\$27,22 (desonerado de ICMS/PIS/COFINS)

Baricitinibe foi investigado como potencial terapia para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 pelo seu mecanismo de ação. (9,16) O uso de imunomoduladores, como baricitinibe, é uma das principais estratégias farmacológicas com potencial de tratamento

de pacientes que apresentam tempestade de citocinas associada com o acometimento pulmonar em quadros de COVID-19. (17)

Baricitinibe é um inibidor da janus quinase (JAK), enzimas capazes de transmitir os sinais intracelulares que são desencadeados seja pela interação de citocinas seja pela interação de fatores de crescimento com receptores de superfície celular. Tais receptores estão envolvidos em processos de inflamação, hematopoese e função imunológica. No interior da célula, as JAKs atuam dentro da via de sinalização intracelular, fosforilando e ativando transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STATs). Esses por sua vez, ativam a expressão do gene pela célula. Assim, baricitinibe atua na modulação dessas duas vias de sinalização ao inibir parcialmente a atividade das enzimas JAK1 e JAK2, o que leva a redução da fosforilação e ativação de STATs e consequente inibição da interleucina (IL)-6 induzida pela sua fosforilação. (7)

Além da capacidade de modular as vias de sinalização que resultam em hiperinflamação, baricitinibe também demonstrou um potencial de inibição da endocitose viral mediada por clatrina através de interação indireta com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2). Essa enzima encontra-se abundantemente presente na superfície de células epiteliais do pulmão e funcionam como receptor que permite a entrada do coronavírus na célula (Figura 2). Baseado nesse mecanismo de ação, estudos *in vitro*, apresentaram redução da carga viral de SARS-COV-2 em esferoides primários de fígado humano. (7,9,16,17)



ARDS: síndrome respiratória aguda grave; AAK: proteína quinase associada à AP2; ECA2: enzima conversora de angiotensina 2; GAK: quinase associada à ciclina G; gp: glicoproteína; IFN: interferon; IL: interleucina; IP: proteína induzida por interferon; JAK: Janus quinase; MCP: proteína quimioattractante de monócitos; NK: *natural killer*.

Figura 2. Potenciais mecanismos de ação de baricitinibe. Spinelli, 2020. (18)

A partir desse achado, desenvolveu-se o programa clínico de baricitinibe no tratamento de pacientes com COVID-19 hospitalizados. O primeiro estudo foi o *Adaptive Covid-19 Treatment*

Trial (ACTT)-2, que avaliou a combinação de baricitinibe com remdesivir frente a placebo + remdesivir. Esse foi um ensaio clínico randomizado (ECR) duplo-cego e controlado por placebo conduzido em pacientes com COVID-19 hospitalizados, principalmente em centros dos Estados Unidos. A seguir, foi conduzido o estudo COV-BARRIER, um ECR duplo-cego, controlado por placebo e global, que avaliou baricitinibe em combinação com terapia padrão (principalmente dexametasona), também em pacientes com COVID-19 hospitalizados. (19–21) Em conjunto, os resultados dos estudos ACTT-2 e COV-BARRIER demonstram benefícios clinicamente significativos e consistentes no tratamento com baricitinibe, levando a inclusão desse agente entre as opções de tratamento recomendadas pelo *National Institutes of Health* dos Estados Unidos (22) e pelo *Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19* (23), conforme detalhado na tabela abaixo.

No Brasil, os *guidelines* são de 2020, e, portanto, ainda não incluem baricitinibe, visto que, o estudo COV BARRIER foi publicado apenas em setembro de 2021. (21) Adicionalmente, no capítulo 2 (tratamento medicamentoso) das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19, publicada em junho de 2021, baricitinibe é citado apenas como uma das tecnologias que aparecem em *guidelines* internacionais. No momento da publicação desse material, a tecnologia ainda não apresentava aprovação regulatória para essa indicação. (8)

Tabela 2. Recomendações do uso de baricitinibe em *guidelines*.

<i>Guideline</i>	Recomendação
<i>National Institutes of Health</i> (22)	Baricitinibe ou tocilizumabe em combinação com dexametasona ou dexametasona + remdesivir para o tratamento da COVID-19 em pacientes em oxigenioterapia (alto fluxo) ou ventilação não invasiva que apresentem evidência de progressão clínica ou aumento dos marcadores de inflamação. Em raras circunstâncias, quando o uso de corticosteroides não pode ser considerado, recomenda-se baricitinibe em combinação com remdesivir para pacientes com COVID-19 hospitalizados, não intubados e que necessitam de oxigênio suplementar.
<i>Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19</i> (23)	Considerar o uso de baricitinibe em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 que necessitam de oxigênio suplementar, alto fluxo de oxigênio e/ou ventilação não invasiva. (Recomendação condicional)
<i>Organização Mundial de Saúde (OMS)</i> <i>Guideline Development Group (GDG), WHO, 2022</i>	Baricitinibe recebeu forte recomendação de uso em pacientes graves, em combinação com corticoides orais (Figura 4). Segundo os especialistas, esta recomendação baseia-se nos dados de três ensaios clínicos randomizados com 2.659 participantes para baricitinibe, com nível de evidência e certeza moderada para

(32)

benefícios na mortalidade, duração da ventilação mecânica e tempo de internação hospitalar, sem aumento observado nos eventos adversos que levem à descontinuação do medicamento.

Além desses dois estudos que se encontram publicados (ACTT-2 e COV-BARRIER), há 12 ECRs, três ensaios clínicos não randomizados e um estudo de braço único em andamento. (9) Recentemente foi publicado um estudo independente, elaborado por meio de uma revisão sistemática de literatura e meta-análise, incluindo 12 estudos clínicos, entre eles dois estudos clínicos cegos e randomizados e 10 estudos observacionais de maior qualidade, revelando que baricitinibe pode ser um candidato promissor, seguro e eficaz contra a síndrome respiratória aguda grave-coronavírus-2, com as vantagens de baixo custo, fácil produção e armazenamento conveniente. (24)

No cenário internacional, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso emergencial de baricitinibe em 19 de novembro de 2020. Nessa autorização, o uso foi em combinação com remdesivir e indicado para o tratamento de suspeita ou confirmação laboratorial de COVID-19 em alguns pacientes hospitalizados que necessitassem de suplementação de oxigênio, ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorporeal. Após avaliação dos dados do estudo ACTT-2, em julho de 2021, o FDA considerou baricitinibe eficaz para o tratamento de COVID-19 em pacientes adultos e pediátricos (≥ 2 anos) hospitalizados que necessitassem de suplementação de oxigênio, ventilação mecânica invasiva ou não invasiva, ou oxigenação por membrana extracorporeal, não sendo mais necessária a associação com remdesivir. (25) Ainda, a *European Medicines Agency* (EMA) encontra-se em processo de avaliação de baricitinibe para o tratamento de COVID-19 em pacientes hospitalizados e que necessitam de suplementação de oxigênio. (26)

No Brasil, baricitinibe possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2018 para o tratamento da artrite reumatoide moderada a grave em pacientes adultos (5), sendo, inclusive, incorporado ao arsenal de opções terapêuticas destinadas ao tratamento dessa doença no âmbito do SUS no ano de 2020. (6) Em agosto de 2021, a ANVISA aprovou baricitinibe para tratamento de dermatite atópica moderada a grave em adultos. E, logo em seguida, em 17 de setembro foi aprovada a nova indicação de baricitinibe para o tratamento da COVID-19 em pacientes adultos hospitalizados e que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de baixo/alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva. (7)

2.3 Preço proposto para incorporação

O preço proposto para a incorporação de baricitinibe para o tratamento da COVID-19 em pacientes adultos hospitalizados e que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de baixo/alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva seria equivalente ao preço atualmente praticado para baricitinibe para o tratamento de artrite reumatoide junto ao Ministério da Saúde (SEI/MS - 0021934721 CONTRATO Nº 189/2021 Processo nº 25000.021302/2021-85), ou seja, R\$ 27,22 por comprimido de 4mg (desonerado de ICMS/PIS/COFINS). (27)

3 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

3.1 Questão do Estudo

A fim de identificar resultados publicados de ensaios clínicos selecionados, bem como outros tipos de estudos sobre o uso de baricitinibe no tratamento da COVID-19, foi formulada pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICOT (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e tipo de estudo), conforme apresentado na Tabela 3. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) de fase III para avaliar eficácia de baricitinibe e revisões sistemáticas com e sem meta-análise.

Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com doença do coronavírus 2019 (COVID-19), hospitalizados e que necessitam de suplementação de oxigênio
I - Intervenção	Baricitinibe em monoterapia ou associado à terapia padrão
C - Comparação	Terapia padrão
O - Desfechos	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental e impacto orçamentário
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados de fase III

Pergunta: O uso de baricitinibe em monoterapia ou associado à terapia padrão é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com COVID-19, hospitalizados e que necessitam de suplementação de oxigênio?

3.1.1 Intervenção

Baricitinibe em monoterapia ou associado à terapia padrão.

3.1.2 População

Pacientes adultos com COVID-19, hospitalizados e que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva (escalas 5 e 6 da Tabela 4).

Tabela 4. Descrição das categorias do estado clínico dos pacientes segundo estudo ACTT.

1. Paciente não hospitalizado e sem limitação de atividades
2. Paciente não hospitalizado, com limitação de atividades ou com necessidade de oxigênio domiciliar ou ambos
3. Paciente hospitalizado sem necessidade de suplementação de oxigênio e sem necessidade de cuidados médicos contínuos (usado se a hospitalização for prolongada por razões de controle da infecção)
4. Paciente hospitalizado sem necessidade de suplementação de oxigênio, mas requerendo cuidados médicos contínuos.
5. Paciente hospitalizado com necessidade de suplementação de oxigênio
6. Paciente hospitalizado exigindo o uso de ventilação não invasiva ou oxigenação de alto fluxo
7. Paciente hospitalizado exigindo o uso de ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extra-corpórea
8. Morte

ACTT: *Adaptive COVID-19 Treatment Trial*; ECR: ensaio clínico randomizado.

3.1.3 Comparação

Terapia padrão (TP). A CONITEC submeteu as “Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 - Capítulo 2: Tratamento Farmacológico” à Consulta Pública em maio de 2021, que indica que pacientes hospitalizados com COVID-19 devem ser tratados com anticoagulantes (preferencialmente heparina não-fractionada) e corticosteroides (preferencialmente dexametasona) (Figura 3). (8)

Ainda, o padrão de tratamento de pacientes com COVID-19 hospitalizados também inclui antivirais, anticoagulantes e corticosteroides (principalmente dexametasona), segundo recomendado por *guidelines* internacionais. (22,28,29)

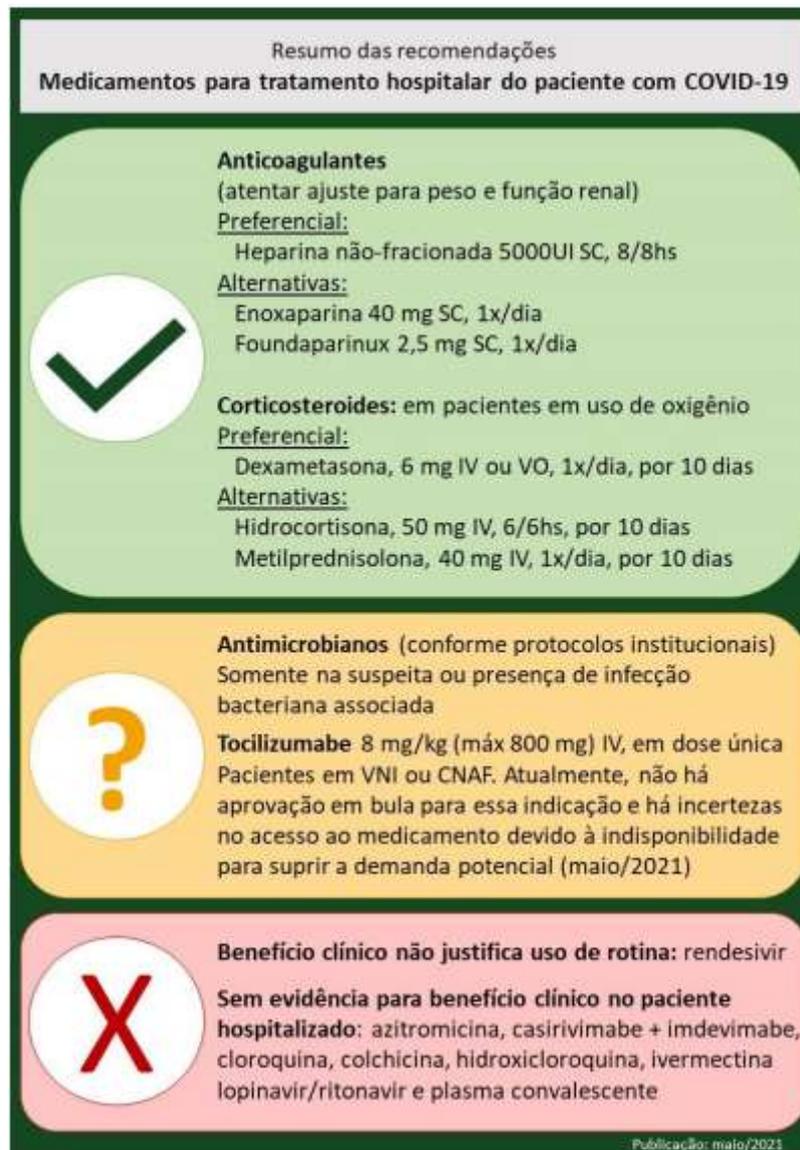


Figura 3. Tratamento farmacológico do paciente hospitalizado com COVID-19. Ministério da Saúde, 2021. (8)

No Brasil, rendesivir foi o primeiro medicamento a angariar registro na ANVISA para o tratamento específico de COVID-19 em pacientes adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40 kg) com pneumonia que requerem administração suplementar de oxigênio. (30) Rendesivir já foi avaliado pela CONITEC em 2020, recebendo parecer de incorporação desfavorável. (13) Porém, no horizonte tecnológico já havia outras nove tecnologias potenciais para tratamento da COVID-19 (BDB-001, canaquinumabe, fostamatinibe, mabrilimumabe, opaganibe, ravulizumabe, reparixina, tofacitinibe e tocilizumabe), inclusive baricitinibe. (9,13,31)

A OMS publicou em janeiro deste ano a oitava versão de seu *guideline* “vivo” atualizando as recomendações de tratamentos medicamentosos para pacientes com COVID-19 (Figura 4), no qual baricitinibe recebeu forte recomendação de uso em pacientes graves, em combinação com corticoides orais. Segundo os especialistas, esta recomendação baseia-se nos dados de três ensaios clínicos randomizados com 2.659 participantes para baricitinibe, com nível de evidência e certeza moderada para benefícios na mortalidade, duração da ventilação mecânica e tempo de internação hospitalar, sem aumento observado nos eventos adversos que levem à descontinuação do medicamento. (32)

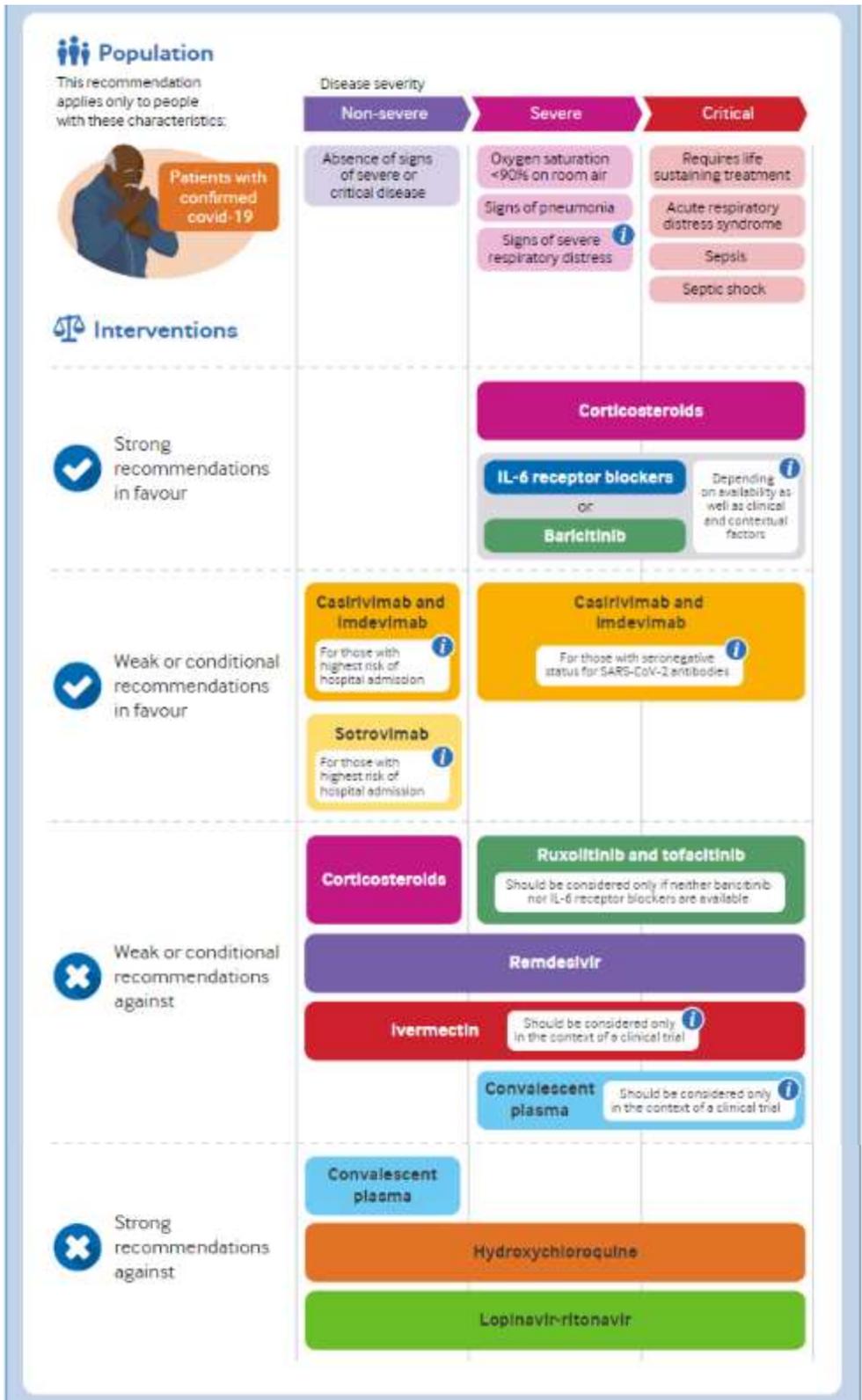


Figura 4. Medicamentos no tratamento de pacientes com COVID-19 - A living WHO guideline on drugs for covid-19. Guideline Development Group (GDG), WHO, 2022. (32)

3.2 Estratégia de busca

3.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ECRs e avaliações econômicas, que avaliaram pacientes adultos com COVID-19, hospitalizados e que necessitam de oxigênio suplementar. As buscas eletrônicas foram realizadas até janeiro de 2022 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), EMBASE e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 3).

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

3.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 5). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador selecionado seria feita após leitura das publicações. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 6.

Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico
PUBMED	("COVID-19"[Mesh] OR "COVID-19" OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19")	("baricitinib" [Supplementary Concept] OR "baricitinib" OR "LY3009104" OR "Olumiant" OR "INCB028050")	(Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost).mp.) OR ((economic or pharmacoeconomic or price or pricing).tw.))
LILACS	("COVID-19" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Epidemic" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019 Novel Coronavirus Outbreak" OR "2019 Novel Coronavirus Pandemic" OR "2019 Novel Coronavirus Pneumonia" OR "2019-20 China Pneumonia Outbreak" OR "2019-20 Wuhan Coronavirus Outbreak" OR "2019-nCoV Acute Respiratory Disease" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "2019-nCoV Epidemic" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "2019-nCoV Outbreak" OR "2019-nCoV Pandemic" OR "2019-nCoV Pneumonia" OR "2019-New Coronavirus Epidemic" OR "2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection" OR "2019-Novel Coronavirus Pneumonia" OR "Coronavirus Disease 19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Coronavirus Disease-19" OR "COVID 19" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19")	("baricitinib" OR "baricitinibe" OR "LY3009104" OR "Olumiant" OR "INCB028050")	((mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Beneficio" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos")

pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "COVID19" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "Novel Coronavirus Pneumonia" OR "Pandemic, COVID-19" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "Wuhan Coronavirus Epidemic" OR "Wuhan Coronavirus Infection" OR "Wuhan Coronavirus Outbreak" OR "Wuhan Coronavirus Pandemic" OR "Wuhan Coronavirus Pneumonia" OR "Wuhan Seafood Market Pneumonia")

OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economía Farmacéutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

CRD	(COVID-19)	(baricitinib OR Olumiant)	-
BIBLIOTECA COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees	#4 "baricitinib" OR "Olumiant"	-
	#2 "COVID19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "Coronavirus Disease-19" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "COVID 19" OR "2019-nCoV Infection" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "Virus Infection, COVID-		

19" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "2019-nCoV Infections" OR "2019 nCoV Infection" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR "COVID 19 Pandemic"

#3 #1 OR #2

<p>EMBASE</p>	<p>('coronavirus disease 2019'/exp OR '2019 novel coronavirus disease' OR '2019 novel coronavirus epidemic' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov disease' OR '2019-ncov infection' OR 'covid' OR 'covid 19' OR 'covid 19 induced pneumonia' OR 'covid 2019' OR 'covid-10' OR 'covid-19' OR 'covid-19 induced pneumonia' OR 'covid-19 pneumonia' OR 'covid19' OR 'sars coronavirus 2 infection' OR 'sars coronavirus 2 pneumonia' OR 'sars-cov-2 disease' OR 'sars-cov-2 infection' OR 'sars-cov-2 pneumonia' OR 'sars-cov2 disease' OR 'sars-cov2 infection' OR 'sarscov2 disease' OR 'sarscov2 infection' OR 'wuhan coronavirus disease' OR 'wuhan coronavirus infection' OR 'coronavirus disease 2' OR 'coronavirus disease 2010' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'coronavirus disease 2019 pneumonia' OR 'coronavirus disease-19' OR 'coronavirus infection 2019' OR 'ncov 2019 disease' OR 'ncov 2019 infection' OR 'new coronavirus pneumonia' OR 'novel coronavirus 2019 disease' OR 'novel coronavirus 2019 infection' OR 'novel coronavirus disease 2019' OR 'novel coronavirus infected pneumonia' OR 'novel coronavirus infection 2019' OR 'novel coronavirus pneumonia' OR 'paucisymptomatic coronavirus disease 2019' OR 'severe acute respiratory syndrome</p>	<p>('baricitinib'/exp OR '1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 azetidineacetonitrile' OR '[1 (ethanesulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] azetidin 3 yl] ethanenitrile' OR '[1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (1h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 azetidiny] acetonitrile' OR '[1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] azetidin 3 yl] ethanenitrile' OR 'baricitinib' OR 'incb 028050' OR 'incb 28050' OR 'incb028050' OR 'incb28050' OR 'ly 3009104' OR 'ly3009104' OR 'olumiant'</p>	<p>'cost'/exp OR 'cost' OR 'cost control'/exp OR 'cost control' OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost benefit analysis' OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost of illness'/exp OR 'cost of illness' OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis' OR 'hospital cost'/exp OR 'hospital cost' OR 'health care cost'/exp OR 'health care cost' OR 'hospitalization cost'/exp OR 'hospitalization cost' OR 'nursing cost'/exp OR 'nursing cost' OR 'economics'/exp OR 'economics' OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'pharmacoeconomics' OR 'health economics' OR 'health economics'</p>
----------------------	---	---	---

2' OR 'severe acute respiratory syndrome 2
pneumonia' OR 'severe acute respiratory syndrome
cov-2 infection' OR 'severe acute respiratory syndrome
coronavirus 2 infection' OR 'severe acute respiratory
syndrome coronavirus 2019 infection')

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

Tabela 6. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("COVID-19"[Mesh] OR "COVID-19" OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19")) AND (("baricitinib" [Supplementary Concept] OR "baricitinib" OR "LY3009104" OR "Olumiant" OR "INCB028050"))

Resultados: 215 títulos.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

((("COVID-19"[Mesh] OR "COVID-19" OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19")) AND (("baricitinib" [Supplementary Concept] OR "baricitinib" OR "LY3009104" OR "Olumiant" OR "INCB028050"))) AND (((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost).mp.) OR ((economic or pharmaco-economic or price or pricing).tw.)))

Resultados: 11 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("COVID-19" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Epidemic" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019 Novel Coronavirus Outbreak" OR "2019 Novel Coronavirus Pandemic" OR "2019 Novel Coronavirus Pneumonia" OR "2019-20 China Pneumonia Outbreak" OR "2019-20 Wuhan Coronavirus Outbreak" OR "2019-nCoV Acute Respiratory Disease" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "2019-nCoV Epidemic" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "2019-nCoV Outbreak" OR "2019-nCoV Pandemic" OR "2019-nCoV Pneumonia" OR "2019-New Coronavirus Epidemic" OR "2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection" OR "2019-Novel Coronavirus Pneumonia" OR "Coronavirus Disease 19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Coronavirus Disease-19" OR "COVID 19" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 pandemic"

OR "COVID-19 Pandemics" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "COVID19" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "Novel Coronavirus Pneumonia" OR "Pandemic, COVID-19" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "Wuhan Coronavirus Epidemic" OR "Wuhan Coronavirus Infection" OR "Wuhan Coronavirus Outbreak" OR "Wuhan Coronavirus Pandemic" OR "Wuhan Coronavirus Pneumonia" OR "Wuhan Seafood Market Pneumonia") AND ("baricitinib" OR "baricitinibe" OR "LY3009104" OR "Olumiant" OR "INCB028050"))

Resultados: 0 títulos.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

("COVID-19" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Epidemic" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019 Novel Coronavirus Outbreak" OR "2019 Novel Coronavirus Pandemic" OR "2019 Novel Coronavirus Pneumonia" OR "2019-20 China Pneumonia Outbreak" OR "2019-20 Wuhan Coronavirus Outbreak" OR "2019-nCoV Acute Respiratory Disease" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "2019-nCoV Epidemic" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "2019-nCoV Outbreak" OR "2019-nCoV Pandemic" OR "2019-nCoV Pneumonia" OR "2019-New Coronavirus Epidemic" OR "2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection" OR "2019-Novel Coronavirus Pneumonia" OR "Coronavirus Disease 19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Coronavirus Disease-19" OR "COVID 19" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "COVID19" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "Novel Coronavirus Pneumonia" OR "Pandemic, COVID-19" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "Wuhan Coronavirus Epidemic" OR "Wuhan Coronavirus Infection" OR "Wuhan Coronavirus Outbreak" OR "Wuhan Coronavirus Pandemic" OR "Wuhan Coronavirus Pneumonia" OR "Wuhan Seafood Market Pneumonia") AND ("baricitinib" OR "baricitinibe" OR "LY3009104" OR "Olumiant" OR "INCB028050") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deductibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida")

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

Resultados: 0 títulos.

CRD

▪ BUSCA SIMPLES

(COVID-19) AND (baricitinib OR Olumiant)

Resultados: 0 títulos.

COCHRANE

▪ BUSCA SIMPLES

#1 MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees

#2 "COVID19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "Coronavirus Disease-19" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "COVID 19" OR "2019-nCoV Infection" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "2019-nCoV Infections" OR "2019 nCoV Infection" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR "COVID 19 Pandemic"

#3 #1 OR #2

#4 "baricitinib" OR "Olumiant"

#5 #3 AND #4

Resultados: 4 títulos (revisão completa).

EMBASE

▪ BUSCA SIMPLES

('coronavirus disease 2019'/exp OR '2019 novel coronavirus disease' OR '2019 novel coronavirus epidemic' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov disease' OR '2019-ncov infection' OR 'covid' OR 'covid 19' OR 'covid 19 induced pneumonia' OR 'covid 2019' OR 'covid-10' OR 'covid-19' OR 'covid-19 induced pneumonia' OR 'covid-19 pneumonia' OR 'covid19' OR 'sars coronavirus 2 infection' OR 'sars coronavirus 2 pneumonia' OR 'sars-cov-2 disease' OR 'sars-cov-2 infection' OR 'sars-cov-2 pneumonia' OR 'sars-cov2 disease' OR 'sars-cov2 infection' OR 'sarscov2 disease' OR 'sarscov2 infection' OR 'wuhan coronavirus disease' OR 'wuhan coronavirus infection' OR 'coronavirus disease 2' OR 'coronavirus disease 2010' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'coronavirus disease 2019 pneumonia' OR 'coronavirus disease-19' OR 'coronavirus infection 2019' OR 'ncov 2019 disease' OR 'ncov 2019 infection' OR 'new coronavirus pneumonia' OR 'novel coronavirus 2019 disease' OR 'novel coronavirus 2019 infection' OR 'novel coronavirus disease 2019' OR 'novel coronavirus infected pneumonia' OR 'novel coronavirus infection 2019' OR 'novel coronavirus pneumonia' OR 'paucisymptomatic coronavirus disease 2019' OR 'severe acute respiratory syndrome 2' OR 'severe acute respiratory syndrome 2 pneumonia' OR 'severe acute respiratory syndrome cov-2 infection' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection' OR 'severe

acute respiratory syndrome coronavirus 2019 infection') AND ('baricitinib'/exp OR '1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 azetidineacetonitrile' OR '[1 (ethanesulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] azetidin 3 yl] ethanenitrile' OR '[1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (1h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 azetidiny] acetonitrile' OR '[1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] azetidin 3 yl] ethanenitrile' OR 'baricitinib' OR 'incb 028050' OR 'incb 28050' OR 'incb028050' OR 'incb28050' OR 'ly 3009104' OR 'ly3009104' OR 'olumiant'

Resultados: 779 títulos.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

#1 ('coronavirus disease 2019'/exp OR '2019 novel coronavirus disease' OR '2019 novel coronavirus epidemic' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov disease' OR '2019-ncov infection' OR 'covid' OR 'covid 19' OR 'covid 19 induced pneumonia' OR 'covid 2019' OR 'covid-10' OR 'covid-19' OR 'covid-19 induced pneumonia' OR 'covid-19 pneumonia' OR 'covid19' OR 'sars coronavirus 2 infection' OR 'sars coronavirus 2 pneumonia' OR 'sars-cov-2 disease' OR 'sars-cov-2 infection' OR 'sars-cov-2 pneumonia' OR 'sars-cov2 disease' OR 'sars-cov2 infection' OR 'sarscov2 disease' OR 'sarscov2 infection' OR 'wuhan coronavirus disease' OR 'wuhan coronavirus infection' OR 'coronavirus disease 2' OR 'coronavirus disease 2010' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'coronavirus disease 2019 pneumonia' OR 'coronavirus disease-19' OR 'coronavirus infection 2019' OR 'ncov 2019 disease' OR 'ncov 2019 infection' OR 'new coronavirus pneumonia' OR 'novel coronavirus 2019 disease' OR 'novel coronavirus 2019 infection' OR 'novel coronavirus disease 2019' OR 'novel coronavirus infected pneumonia' OR 'novel coronavirus infection 2019' OR 'novel coronavirus pneumonia' OR 'paucisymptomatic coronavirus disease 2019' OR 'severe acute respiratory syndrome 2' OR 'severe acute respiratory syndrome 2 pneumonia' OR 'severe acute respiratory syndrome cov-2 infection' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019 infection') AND ('baricitinib'/exp OR '1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 azetidineacetonitrile' OR '[1 (ethanesulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] azetidin 3 yl] ethanenitrile' OR '[1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (1h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] 3 azetidiny] acetonitrile' OR '[1 (ethylsulfonyl) 3 [4 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 1h pyrazol 1 yl] azetidin 3 yl] ethanenitrile' OR 'baricitinib' OR 'incb 028050' OR 'incb 28050' OR 'incb028050' OR 'incb28050' OR 'ly 3009104' OR 'ly3009104' OR 'olumiant'

#2 'cost'/exp OR 'cost' OR 'cost control'/exp OR 'cost control' OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost benefit analysis' OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost of illness'/exp OR 'cost of illness' OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis' OR 'hospital cost'/exp OR 'hospital cost' OR 'health care cost'/exp OR 'health care cost' OR 'hospitalization cost'/exp OR 'hospitalization cost' OR 'nursing cost'/exp OR 'nursing cost' OR 'economics'/exp OR 'economics' OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'pharmacoeconomics' OR 'health economics'/exp OR 'health economics'

#3 #1 AND #2

Resultados: 78 títulos.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; ECR: ensaio clínico randomizado; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: revisão sistemática.

3.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ECRs de fase III e avaliações econômicas;

- Incluindo adultos com COVID-19, hospitalizados e que necessitam de suplementação de oxigênio;
- Em uso de baricitinibe em monoterapia ou associado à terapia padrão;
- Estudos em comparação com terapia padrão.

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de fase I e fase II, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos observacionais, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

3.4 Critérios de qualidade

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

3.4.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (33), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. Para avaliação do risco de viés de ECRs foi utilizada a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0). (34)

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

3.4.2 Qualidade da evidência

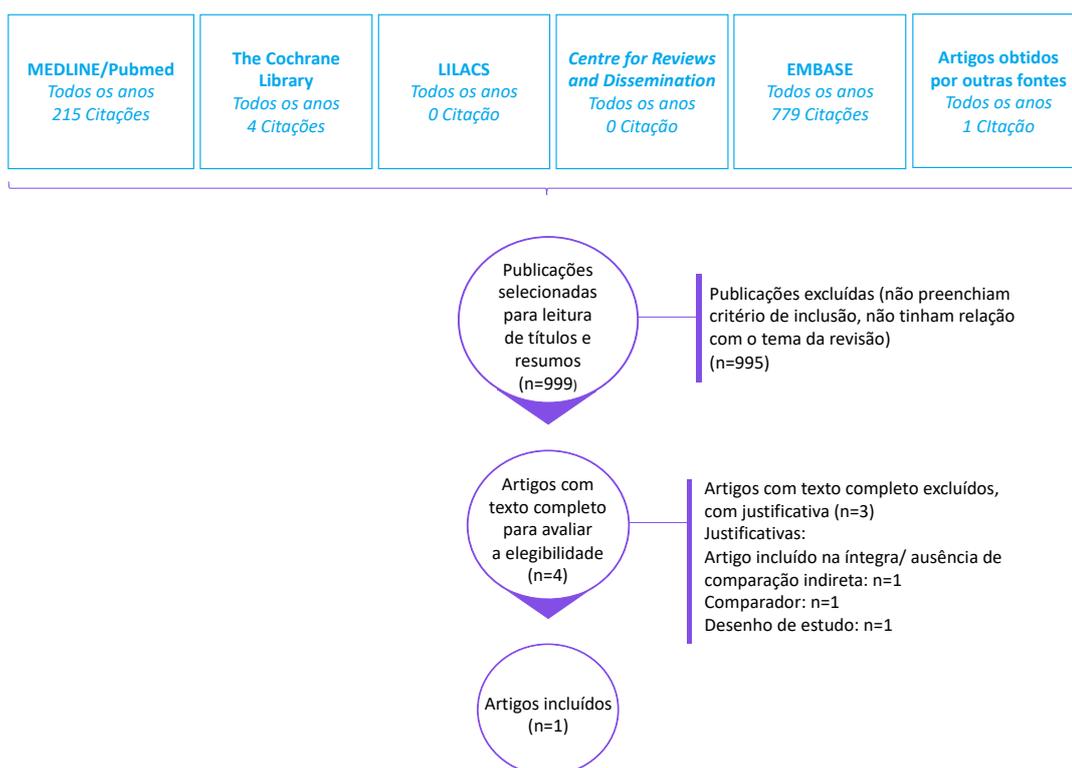
Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (33), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para

tal foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). (33,35)

3.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 999 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram quatro citações para leitura na íntegra. Dessas, uma citação foi selecionada e incluída nesta revisão (Figura 5; Tabela 7).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.



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

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

Tabela 7. Estudo incluído para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
1. Marconi <i>et al.</i>	<i>The Lancet Respiratory Medicine</i>	2021	(21)

3.5.1 Descrição do estudo selecionado

Estudo COV-BARRIER

Marconi *et al.*, 2021 (21), conduziram um ECR duplo cego, de fase III com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de baricitinibe + terapia padrão (TP) no tratamento de pacientes adultos hospitalizados e com COVID-19.

Foram incluídos pacientes adultos (≥ 18 anos) hospitalizados e com infecção por SARS-CoV-2 confirmada, sintomáticos para COVID-19 ou com evidência de pneumonia. Foram excluídos pacientes que necessitavam de ventilação mecânica invasiva no início do estudo, recebendo imunossuppressores ou plasma convalescente ou imunoglobulina intravenosa.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receberem baricitinibe por via oral ou tubo nasogástrico na dose de 4 mg/dia ou placebo, ambos durante 14 dias ou até alta hospitalar. Todos os pacientes incluídos que estavam em uso de TP (corticosteroides, antivirais ou ambos), mantiveram seu uso, inclusive dexametasona (80% dos pacientes incluídos receberam corticosteroides sistêmicos). A randomização foi estratificada pela gravidade da doença (*National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale* [NIAID-OS] 4, 5 ou 6), idade (<65 anos ou ≥ 65 anos), região (Europa, Estados Unidos ou resto do mundo), uso de corticosteroides para a doença do estudo (sim ou não).

O desfecho primário composto foi a proporção de pacientes que progrediu para alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva (escala ordinal 6), ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorporeal (escala ordinal 7) ou morte (escala ordinal 8) no dia 28, avaliados na população 1 (todos os pacientes randomizados) e na população 2 (subpopulação de pacientes que necessitavam de oxigênio suplementar no *baseline* e que não receberam corticosteroides sistêmicos para COVID-19). Esta análise foi baseada na primeira ocorrência de progressão após randomização, ou seja, o desfecho primário não necessariamente reflete o *status* clínico do paciente no dia 28, visto que, a primeira ocorrência poderia ser progressão de um paciente para necessidade de ventilação não invasiva, no entanto, após esse primeiro evento, esse paciente poderia evoluir com melhora clínica e alta hospitalar,

ou, ao contrário, progredir com piora e óbito. Independentemente destes segundos desfechos gerarem resultados clínicos tão diferentes, o desfecho primário proposto avaliaria igualmente este paciente como progressor, considerando seu primeiro evento.

Os desfechos secundários foram: mortalidade por todas as causas, proporção de pacientes com melhora de ≥ 1 ponto na NIAID-OS⁵ ou alta hospitalar nos dias quatro, sete, dez e 14, número de dias livre de ventilador, tempo até recuperação (NIAID-OS de 1 a 3), melhora global na NIAID-OS avaliada nos dias quatro sete, dez e 14, duração da hospitalização, segurança, entre outros.

Foram incluídos no total 1.525 pacientes, randomizados em 764 pacientes no grupo baricitinibe + TP e 761 pacientes no grupo placebo + TP. As características de *baseline* foram bem balanceadas entre os grupos. O Brasil foi um dos países com maior número de participantes do estudo com 366 pacientes em 18 centros clínicos de 5 estados do país.

Na população 1, a proporção de pacientes que progrediu no dia 28 segundo o desfecho primário composto foi de 27,8% no grupo baricitinibe + TP *versus* 30,5% no grupo placebo + TP (*odds ratio* [OR]: 0,85 [intervalo de confiança {IC} 95%: 0,67 a 1,08]; p-valor=0,18). Já na população 2, tais proporções foram de 28,9% e 27,1%, respectivamente (OR: 1,12 [IC 95%: 0,58 a 2,16]; p-valor=0,73) (Tabela 8).

Embora não tenha sido atingido significância estatística no desfecho primário, o uso de baricitinibe + TP levou a redução significativa da mortalidade por todas as causas em 28 dias frente a placebo + TP. A mortalidade foi de 8,1% no grupo baricitinibe + TP e de 13,1% no grupo comparador, o que levou a uma redução do risco de morte de 43% com o uso de baricitinibe + TP (*hazard ratio* [HR]: 0,57 [IC 95%: 0,41 a 0,78]; p-valor=0,0018) (Tabela 8).

A redução em mortalidade por todas as causas em 28 dias foi significativamente superior com o uso de baricitinibe tanto no subgrupo de pacientes em uso de corticosteroides sistêmico no *baseline* (HR: 0,63 [IC 95%: 0,45 a 0,89]; p-valor= 0,017) quanto no subgrupo sem uso desse tipo de medicamento (HR: 0,28 [IC 95%: 0,10 a 0,77]; p-valor=0,011).

No *baseline*, 18% dos pacientes do grupo que recebeu baricitinibe e 19% dos pacientes do grupo placebo utilizavam rendesivir. Na análise de subgrupo, observou-se que os subgrupos com e sem

⁵ Trata-se de uma escala ordinal de oito pontos em que: 1- não hospitalizado, sem limitação das atividades; 2- não hospitalizado, com limitação das atividades, necessidade de oxigênio em casa ou ambos; 3- hospitalizado, não necessitando oxigênio suplementar e não necessitando mais de cuidado médico; 4 – hospitalizado, não necessitando oxigênio suplementar, mas ainda demandando cuidados médicos; 5- hospitalizado e necessitando de qualquer oxigênio suplementar; 6- hospitalizado, recebendo de ventilação não invasiva ou uso de equipamentos de oxigênio de alto fluxo, 7- hospitalizado, recebendo ventilação invasiva ou oxigenação por membrana extracorporeal; 8- morte.

rendesivir no *baseline* apresentaram resultados estatisticamente diferentes para o desfecho mortalidade por todas as causas em 28 dias (Figura 6). No subgrupo que recebeu rendesivir no *baseline*, não foram observadas diferenças significativas entre as intervenções (HR: 0,81 [IC 0,38 a 1,13]; p-valor=0,60), apesar de o resultado ser numericamente melhor para baricitinibe. Por outro lado, no subgrupo que não utilizou rendesivir no *baseline*, baricitinibe reduziu significativamente o risco de morte frente ao comparador (HR: 0,52 [IC 95%: 0,36 a 0,74]; p-valor=0,0014).

Os demais desfechos estão descritos na Tabela 8.

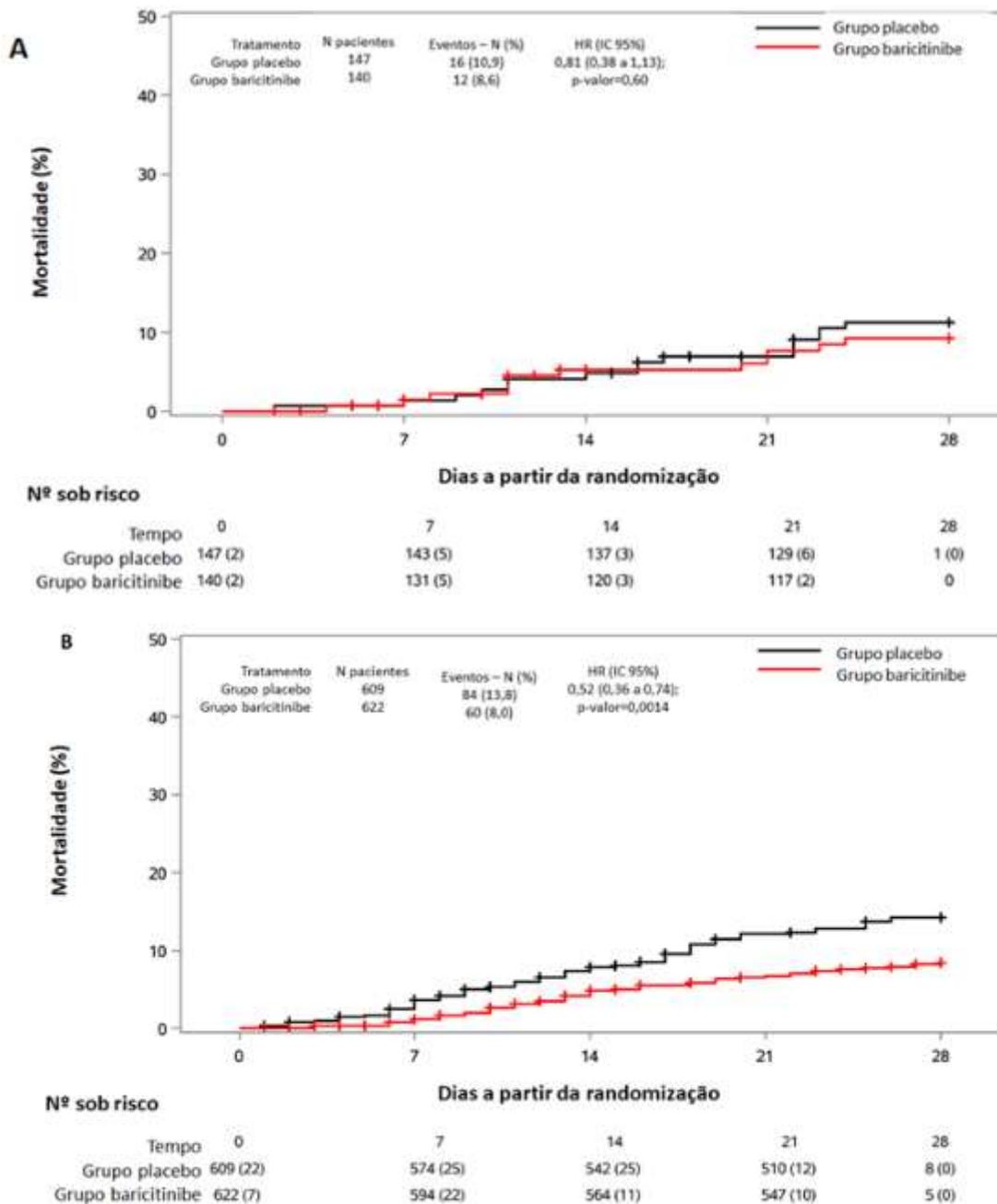
Tabela 8. Desfechos de eficácia. Marconi, 2021. (21)

	Placebo + TP (N=761)	Baricitinibe + TP (N=764)	Comparação com placebo (IC 95%)	p-valor nominal
Desfecho primário				
Primeiro evento de progressão para oxigênio de alto fluxo ou ventilação não invasiva (escala ordinal 6), ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorporeal (escala ordinal 7) ou morte (escala ordinal 8) no dia 28†				
População 1¶**	30,5%	27,8%	0,85 (0,67 a 1,08)	0,18
População 2††††	27,1%	28,9%	1,12 (0,58 a 2,16)	0,73
Desfechos secundários chave				
Mortalidade por todas as causas¶¶	100 (13,1%)	62 (8,1%)	0,57 (0,41 a 0,78)	0,0018
Chance de melhora global na NIAIS-OS***†***				
Dia 4	-	-	1,21 (1,00 a 1,47)	0,0464
Dia 7	-	-	1,25 (1,04 a 1,49)	0,0172
Dia 10	-	-	1,17 (0,97 a 1,41)	0,09
Dia 14	-	-	1,28 (1,05 a 1,56)	0,0168
Melhora de ≥1 ponto na NIAID-OS ou alta hospitalar†**				
Dia 4	21,1%	25,2%	1,26 (0,98 a 1,61)	0,07
Dia 7	45,8%	49,8%	1,18 (0,95 a 1,46)	0,13
Dia 10	63,5%	65,0%	1,07 (0,86 a 1,34)	0,54
Dia 14	72,3%	75,6%	1,21 (0,95 a 1,55)	0,13

Mediana do tempo para recuperação (NIAID-OS)§§	11,0 (10,0 a 12,0)	10,0 (9,0 a 11,0)	1,11 (0,99 a 1,24)	0,15
Nº de dias livres de ventilação**†††	23,7 (0,39)	24,5 (0,39)	0,75 (-0,0 a 1,5)	0,06
Duração da hospitalização**†††	13,7 (0,40)	12,9 (0,40)	-0,76 (-1,6 a 0,0)	0,06
Varição a partir do <i>baseline</i> da saturação de oxigênio entre <94% a ≥94%†				
Dia 4	119/282 (42,2%)	133/282 (47,2%)	1,20 (0,86 a 1,69)	0,29
Dia 7	146/282 (51,8%)	146/282 (51,8%)	0,97 (0,69 a 1,37)	0,88
Dia 10	148/282 (52,5%)	160/282 (56,7%)	1,15 (0,81 a 1,63)	0,43
Dia 14	166/282 (58,9%)	166/282 (58,9%)	0,95 (0,66 a 1,37)	0,79

Os dados foram apresentados como média dos mínimos quadrados (erro padrão), mediana (IC 95%) ou n (%).

†Incluindo oxigenação por membrana extracorporeal. ‡ comparações são OR. ¶ Todos os pacientes randomizados.** Imputações múltiplas incluíram 756 pacientes no placebo e 762 no baricitinibe. †† Pacientes que necessitavam de oxigênio suplementar no *baseline* e que não receberam corticosteroides sistêmicos para COVID-19. ‡‡ Imputações múltiplas incluiu 109 pacientes no placebo e 96 no baricitinibe. §§ As comparações são razões de taxa. ¶¶ As comparações são HR. *** Resultados apresentados como OR frente ao placebo derivados de cada contribuição individual da escala ordinal em cada um dos intervalos. †† Comparações são diferenças das médias dos mínimos quadrados. OR: *odds ratio*; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; TP: terapia padrão; NIAID-OS: *National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale*.



HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança

Figura 6. Mortalidade por todas as causas em 28 dias nos subgrupos com uso de rendesivir no *baseline* (A) e sem uso de rendesivir no *baseline* (B). Marconi, 2021. (21)

A mortalidade por todas as causas avaliada em 60 dias como desfecho exploratório também indicou melhor resultado de baricitinibe + TP (taxa de mortalidade de 10,3%) frente ao placebo + TP (taxa de mortalidade de 15,2%). Na população 1, o risco de morte foi 38% menor com o uso

de baricitinibe + TP do que com o comparador (HR: 0,62 [IC 95%: 0,47 a 0,83]; p-valor=0,0050). Um resultado similar também foi observado na população 2 (baricitinibe + TP: 5,2%; placebo + TP: 17,6%; HR: 0,27 [IC 95%: 0,10 a 0,75]; p-valor=0,0080).

As proporções de pacientes com ≥ 1 EA emergente do tratamento foram de 44,4% e 44,5% nos grupos placebo + TP e baricitinibe + TP, respectivamente. Os EAs graves foram reportados por 14,7% dos pacientes tratados com baricitinibe + TP e por 18,0% dos pacientes que receberam placebo + TP. Os óbitos por EAs foram menos frequentes com baricitinibe + TP (1,6%) que com o comparador (4,1%). Os EAs tromboembólicos e EAs cardiovasculares maiores foram similares entre os grupos (Tabela 9).

Tabela 9. Desfechos de segurança. Marconi, 2021. (20)

N(%)	Placebo + TP (N=752)	Baricitinibe + TP (N=750)
EA emergente do tratamento	334 (44,4%)	334 (44,5%)
EA emergente do tratamento por gravidade		
Leve	115 (15,3%)	133 (17,7%)
Moderado	89 (11,8%)	90 (12,0%)
Severo	130 (17,3%)	111 (14,8%)
Morte por EA*	31 (4,1%)	12 (1,6%)
EA grave	135 (18,0%)	110 (14,7%)
Descontinuação do estudo por EA (inclusive morte)	70 (9,3%)	56 (7,5%)
EA de interesse especial		
Infecção emergente do tratamento	123 (16,4%)	119 (15,9%)
Infecção grave	74 (9,8%)	64 (8,5%)
Herpes simplex	4 (0,5%)	1 (0,1%)
Herpes zoster	4 (0,5%)	1 (0,1%)
Tuberculose	0	1 (0,1%)
Infecção oportunista†	7 (0,9%)	6 (0,8%)
Evento tromboembólico venoso‡	19 (2,5%)	20 (2,7%)

Trombose venosa profunda	2 (0,3%)	4 (0,5%)
Embolia pulmonar	9 (1,2%)	13 (1,7%)
Outra trombose venosa periférica	10 (1,3%)	8 (1,1%)
EA cardiovascular maior	9 (1,2%)	8 (1,1%)
Morte cardiovascular	3 (0,4%)	1 (0,1%)
Infarto do miocárdio	4 (0,5%)	4 (0,5%)
Acidente vascular cerebral	4 (0,5%)	4 (0,5%)
Perfuração gastrointestinal	0	0

*Inclui mortalidade global junto com mortes por progressão da doença.† Inclui termo preferidos: infecção por *Candida* (n=1, baricitinibe), infecção ocular fúngica (n=1, placebo), retinite fúngica (n=1, baricitinibe), herpes zoster (n=3, placebo; n=1, baricitinibe), listeriose (n=1, placebo), candidíase orofaríngea (n=1, placebo), tuberculose pulmonar (n=1, baricitinibe), *Candida* sistêmica (n=2, baricitinibe), infecção por *Varicella zoster* (n=1, placebo). ‡ Adjudicado positivamente por comitê externo cego. EA: evento adverso.

Os autores concluíram que o uso de baricitinibe + TP reduziu significativamente a mortalidade de pacientes hospitalizados com COVID-19 frente a TP em monoterapia. O uso de corticosteroide sistêmico foi considerado TP em quase 80% da população estudada. Baricitinibe demonstrou maior redução de mortalidade tanto na população que estava em uso de corticosteroide quanto na população sem corticosteroide associado, supondo um efeito adicional deste medicamento ao uso de corticosteroides. Além disso, apresentou maior chance de melhora global na NIAID-OS em 14 dias e um perfil de segurança similar ao do comparador.

3.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentado na tabela abaixo. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

Tabela 10. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Mortalidade	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Progressão	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Melhora do <i>status</i> clínico	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Duração da hospitalização	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

3.5.3 Outras evidências

Estudo ACTT-2

As principais evidências que configuram o programa clínico de baricitinibe para COVID-19 incluem, até o momento, o estudo ACTT-2 e COV-BARRIER. (19,21) O estudo ACTT-2 consiste na nova etapa do estudo ACTT, que é um ECR de fase 3, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, que teve como objetivo avaliar rendesivir no tratamento de pacientes adultos hospitalizados com COVID-19. (36) Nessa nova etapa (ACTT-2) avaliou-se a combinação de baricitinibe + rendesivir frente ao placebo + rendesivir. (19)

O estudo ACTT-2 (19) foi o primeiro estudo duplo-cego controlado por placebo que avaliou o efeito de uma terapia antiviral em combinação com uma terapia imunomoduladora em pacientes com COVID-19 hospitalizados, e dada sua relevância nesse contexto de discussão optou-se pela sua inclusão como uma evidência adicional, uma vez que rendesivir não foi recomendado à incorporação após avaliação da CONITEC. Assim, rendesivir não foi considerado um comparador de interesse principal para esta revisão.

Kalil *et al.*, 2021 (19), publicaram um ECR duplo cego, adaptativo, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar se a combinação baricitinibe + rendesivir é superior a rendesivir em monoterapia no tratamento de pacientes adultos hospitalizados e com COVID-19.

Foram incluídos pacientes com ≥ 18 anos, hospitalizados com sintomas sugestivos de COVID-19, com exames laboratoriais confirmando infecção por SARS-CoV-2, e com pelo menos um dos seguintes achados: infiltrados radiológicos por exame de imagem, ou saturação e oxigênio $\leq 94\%$, ou necessitando de suplementação de oxigênio ou necessitando de ventilação mecânica ou de oxigenação por membrana extracorporeal.

Tais pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receberem:

- rendesivir intravenoso em dose de carga de 200 mg no dia 1 seguido de dose de manutenção e 100 mg nos dias dois até o dia 10 ou até alta hospitalar ou óbito + baricitinibe 4 mg por dia oral ou tubo nasogástrico, uma vez ao dia por 14 dias ou até alta hospitalar; ou

- rendesivir intravenoso em dose de carga de 200 mg no dia 1 seguido de dose de manutenção e 100 mg nos dias dois até o dia 10 ou até alta hospitalar ou óbito + placebo.

O desfecho primário foi o tempo até recuperação, sendo o dia da recuperação definido como primeiro dia durante os 28 dias após inclusão no estudo em que o paciente alcança as categorias 1, 2 ou 3 de uma escala ordinal de oito categorias⁶. Os desfechos secundários foram: *status* clínico em 15 dias, mortalidade, tempo até melhora em uma ou duas categorias da escala ordinal a partir do *baseline*, segurança, dentre outros.

Foram incluídos 515 pacientes no grupo baricitinibe + rendesivir e 518 pacientes no grupo placebo + rendesivir. As características de *baseline* foram bem balanceadas entre os grupos.

A recuperação de pacientes que receberam baricitinibe + rendesivir (mediana de 7 dias) foi significativamente mais rápida que a dos pacientes tratados com placebo + rendesivir (mediana de 8 dias; razão de taxas: 1,16 [IC 95%: 1,01 a 1,32]; p-valor=0,003). Na análise de acordo com a escala ordinal no *baseline*, no subgrupo de pacientes que estavam com escore 6 (hospitalizados, recebendo de ventilação não invasiva ou uso de equipamentos de oxigênio de alto fluxo), o tempo para recuperação no grupo baricitinibe + rendesivir foi significativamente maior (mediana de 10 dias) que no grupo placebo + rendesivir (mediana de 18 dias; razão de taxa: 1,51 [IC 95%: 1,10 a 2,08]). Nos demais subgrupos, não foram reportadas diferenças significativas (Tabela 11).

Em 15 dias de tratamento a chance de melhora do *status* clínico avaliado pela escala ordinal foi 1,3 vezes maior com o uso de baricitinibe + rendesivir que com placebo + rendesivir (OR: 1,3 [IC95%: 1,0 a 1,6]). Pacientes do subgrupo de escore 6 no *baseline* também apresentaram maior chance de melhora do *status* clínico com baricitinibe + rendesivir que com o comparador (OR: 2,2 [IC 95%: 1,4 a 3,6]) (Tabela 11).

As estimativas Kaplan-Meier para mortalidade no dia 14 após randomização indicaram taxa de mortalidade de 1,6% e 3,0% nos grupos baricitinibe + rendesivir e placebo + rendesivir, respectivamente (HR: 0,54 [IC 95%: 0,23 a 1,28]) (Tabela 11).

⁶ Nessa escala significam: 1- não hospitalizado, sem limitação das atividades; 2- não hospitalizado, com limitação das atividades, necessidade de oxigênio em casa ou ambos; 3- hospitalizado, não necessitando oxigênio suplementar e não necessitando mais de cuidado médico; 4 – hospitalizado, não necessitando oxigênio suplementar, mas ainda demandando cuidados médicos; 5- hospitalizado e necessitando de qualquer oxigênio suplementar; 6- hospitalizado, recebendo de ventilação não invasiva ou uso de equipamentos de oxigênio de alto fluxo, 7- hospitalizado, recebendo ventilação invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea; 8- morte.

As estimativas Kaplan-Meier para mortalidade no dia 28 após randomização indicaram taxa de mortalidade de 5,1% (IC 5%: 3,5 a 7,6) no grupo baricitinibe + rendesivir e de 7,8% (IC 95%: 5,7 a 10,6) no grupo placebo + rendesivir (HR: 0,65 [IC 95%: 0,39 a 1,09]). A principal diferença na taxa de mortalidade foi observada em pacientes com escore 5 ou com escore 6 no *baseline* (Tabela 11).

Tabela 11. Desfechos de eficácia. Kalil, 2021. (19)

	População total		Escore ordinal no <i>baseline</i>							
	Baricitinibe (N=515)	Placebo (N=518)	4		5		6		7	
			Baricitinibe (N=70)	Placebo (N=72)	Baricitinibe (N=288)	Placebo (N=276)	Baricitinibe (N=103)	Placebo (N=113)	Baricitinibe (N=54)	Placebo (N=57)
Recuperação										
Nº de recuperações	433	406	67	69	262	243	82	73	22	21
Mediana do tempo para recuperação (IC 95%) – em dias	7 (6 a 8)	8 (7 a 9)	5 (4 a 6)	4 (4 a 6)	5 (5 a 6)	6 (5–6)	10 (9–13)	18 (13–21)	NE (25–NE)	NE (25–NE)
Razão de taxa (IC 95%)	1,16 (1,01 a 1,32 [p-valor = 0,03])		0,88 (0,63 a 1,23)		1,17 (0,98 a 1,39)		1,51 (1,10 a 2,08)		1,08 (0,59 a 1,97)	
Mortalidade nos primeiros 14 dias										
HR (IC 95%) para dados até o dia 14	0,54 (0,23 a 1,28)		NE		0,73 (0,16 a 3,26)		0,21 (0,02 a 1,80)		0,69 (0,19 a 2,44)	
Nº de mortes no dia 14	8	15	0	0	3	4	1	5	4	6
Estimativa Kaplan-Meier para mortalidade no dia 14 - % (IC 95%)	1,6 (0,8 a 3,2)	3,0 (1,8 a 5,0)	0 (NE a NE)	0 (NE a NE)	1,1 (0,4 a 3,4)	1,5 (0,6 a 3,9)	1,0 (0,1 a 6,7)	4,6 (2,0 a 10,8)	7,6 (2,9 a 19,1)	11,3 (5,3 a 23,5)
Mortalidade ao longo de todo o período do estudo										
HR (IC 95%)	0,65 (0,39 a 1,08)		1,00 (1,00 a 1,00)		0,4 (0,14 a 1,14)		0,55 (0,22 a 1,37)		1,00 (0,45 a 2,22)	

Nº de mortes até o dia 28	24	37	0	0	5	12	7	13	12	12
Estimativa Kaplan-Meier para mortalidade no dia 28 - % (IC 95%)	5,1 (3,5 a 7,6)	7,8 (5,7 a 10,6)	0 (NE a NE)	0 (NE a NE)	1,9 (0,8 a 4,4)	4,7 (2,7 a 8,1)	7,4 (3,6 a 15,0)	12,9 (7,7 a 21,3)	23,1 (13,8 a 37,1)	22,6 (13,5 a 36,4)

Escore ordinal no dia 15 (±2 dias) – nº (%)¹

1	177 (34,4)	165 (31,9)	33 (47,1)	44 (61,1)	114 (39,7)	101 (36,6)	27 (26,0)	17 (15,0)	3 (5,6)	3 (5,3)
2	177 (34,4)	163 (31,5)	25 (35,7)	20 (27,8)	120 (41,7)	115 (41,7)	30 (29,1)	24 (21,2)	2 (3,7)	4 (7,0)
3	8 (1,6)	3 (0,6)	5 (7,1)	2 (2,8)	2 (0,7)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (1,9)	0 (0)
4	31 (6,0)	18 (3,5)	7 (10,0)	6 (8,3)	14 (4,9)	7 (2,5)	7 (6,8)	3 (2,7)	3 (5,6)	2 (3,5)
5	43 (8,3)	50 (9,7)	0 (0)	0 (0)	18 (6,2)	27 (9,8)	15 (14,6)	20 (17,7)	10 (18,5)	3 (5,3)
6	20 (3,9)	19 (3,7)	0 (0)	0 (0)	9 (3,1)	1 (0,4)	7 (6,8)	16 (14,2)	4 (7,4)	2 (3,5)
7	48 (9,3)	83 (16,0)	0 (0)	0 (0)	8 (2,8)	19 (6,9)	15 (14,6)	28 (24,8)	25 (46,3)	36 (63,2)
8	11 (2,1)	17 (3,3)	0 (0)	0 (0)	3 (1,0)	5 (1,8)	2 (1,9)	5 (4,4)	6 (11,1)	7 (12,3)
OR (IC 95%)	1,3 (1,0 a 1,6)		0,6 (0,3 a 1,1)		1,2 (0,9 a 1,6)		2,2 (1,4 a 3,6)		1,7 (0,8 a 3,4)	

NE: não estimável; OR: *odds ratio*; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança. ¹ Escore ordinal no dia 15 (±2 dias) é o pior escore do paciente em uma escala ordinal no dia anterior. Os escores Nessa escala significam: 1- não hospitalizado, sem limitação das atividade; 2- não hospitalizado, com limitação das atividade, necessidade de oxigênio em casa ou ambos; 3- hospitalizado, não necessitando oxigênio suplementar e não necessitando mais de cuidado medico; 4 – hospitalizado, não necessitando oxigênio suplementar, mas ainda demandando cuidados médicos; 5- hospitalizado e necessitando de qualquer oxigênio suplementar; 6- hospitalizado, recebendo de ventilação não invasiva ou uso de equipamentos de oxigênio de alto fluxo, 7- hospitalizado, recebendo ventilação invasiva ou oxigenação por membrana extracorporeal; 8- morte. Cinco mortes (três no grupo baricitinibe + rendesivir) ocorreram na janela de visita do dia 15, mas após 14 dias. Essas mortes foram incluídas no desfecho do escore ordinal do dia 15, mas não no desfecho de mortalidade em 14 dias. Valores em negrito indicam significância estatística.

Em relação aos desfechos secundários adicionais, observou-se que o tempo mediano para melhora de uma categoria na escala ordinal foi de seis dias no grupo baricitinibe + rendesivir e de oito dias no grupo placebo + rendesivir (razão de taxas: 0,54 [IC 95%: 0,23 a 1,28]). Os demais desfechos adicionais estão descritos na Tabela 12.

Tabela 12. Desfechos de eficácia secundários adicionais. Kalil, 2021. (19)

Desfechos	Baricitinibe + rendesivir	Placebo + rendesivir	Razão de taxas (IC 95%)
Mediana do tempo até evento (IC 95%)- em dias			
Melhora em uma categoria na escala ordinal	6,0 (5,0 a 7,0)	8,0 (7,0 a 9,0)	1,21 (1,06 a 1,39)
Melhora em duas categorias na escala ordinal	12,0 (12,0 a 13,0)	13,0 (NE)	1,20 (1,05 a 1,38)
Alta ou <i>National Early Warning Score</i> ≤2 por 24h*	6,0 (6,0 a 7,0)	7,0 (6,0 a 9,0)	1,24 (1,07 a 1,44)
Morte ou progressão para ventilação mecânica invasiva ou não invasiva	NE	NE	0,77 (0,60 a 0,98)
Morte ou progressão para ventilação mecânica invasiva	NE	NE	0,69 (0,50 a 0,95)
Novo uso de oxigênio	NE	NE (3,0 a NE)	0,53 (0,29 a 0,98)
Novo uso de ventilação mecânica invasivo ou oxigenação por membrana extracorporal	NE	NE	0,64 (0,44 a 0,93)
Uso de ventilação não invasiva ou de oxigênio de alto fluxo	NE	NE	0,82 (0,60 a 1,13)
			Diferença (IC 95%)
Hospitalização			
Mediana da duração da hospitalização inicial (amplitude interquartil) – em dias			
Com imputação dos dados daqueles que evoluíram ao óbito†	8 (5 a 15)	8 (5 a 20)	0,0 (–1,1 a 1,1)
Dentre aqueles que não evoluíram ao óbito	8 (5 a 13)	8 (5 a 15)	0,0 (–1,0 a 1,0)
Pacientes re-hospitalizados — % (95% IC)	3 (2 a 5)	2 (1 a 4)	1,0 (–1,1 a 3,1)‡

Oxigênio

Mediana da dias recebendo oxigênio se estivesse recebendo no baseline (amplitude interquartil)

Com imputação dos dados daqueles que evoluíram ao óbito†	10 (4 a 27)	12 (4 a 28)	-2,0 (-5,2 a 1,2)
Dentre aqueles que não evoluíram ao óbito	9 (4 a 24)	10 (4 a 28)	-1,0 (-3,8 a 1,8)

Novo uso de oxigênio durante o estudo

Nº de pacientes/Nº total	16/70	29/72	
% de pacientes (IC 95%)	23 (15 a 34)	40 (30 a 52)	-17,4 (-31,6 a -2,1)‡
Mediana de dias recebendo oxigênio (amplitude interquartil)	3 (2 a 4)	3 (2 a 6)	0,0 (-2,2 a 2,2)

Ventilação não invasiva ou de oxigênio de alto fluxo

Mediana de dias em ventilação não invasiva ou de oxigênio de alto fluxo durante o estudo se estavam recebendo essas intervenções no baseline (amplitude interquartil)

Com imputação dos dados daqueles que evoluíram ao óbito†	4 (3 a 9)	5 (2 a 12)	-1,0 (-2,9 a 0,9)
Dentre aqueles que não evoluíram ao óbito	4 (3 a 6)	4 (2 a 9)	0,0 (-1,7 a 1,7)

Novo uso de ventilação não invasiva ou de oxigênio de alto fluxo durante o estudo

Nº de pacientes/Nº total	70/358	82/348	
% de pacientes (IC 95%)	20 (16 a 24)	24 (19 a 28)	-4,0 (-10,1 a 2,1)‡
Mediana de dias recebendo (amplitude interquartil)	6 (3 a 15)	5 (2 a 11)	1,0 (-1,6 a 3,6)

Ventilação não invasiva ou de oxigênio de alto fluxo

Mediana de dias em ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorporeal durante o estudo se estavam recebendo essas intervenções no baseline (amplitude interquartil)

Com imputação dos dados daqueles que evoluíram ao óbito†	20 (9 a 28)	25 (11 a 28)	-5,0 (-12,9 a 2,9)
Dentre aqueles que não evoluíram ao óbito	13 (7 a 24)	16 (6 a 28)	-2,0 (-11,4 a 7,4)

Novo uso de ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorporeal durante o estudo

Nº de pacientes/Nº total	46/461	70/461	
% de pacientes (IC 95%)	10 (8 a 13)	15 (12 a 19)	-5,2 (-9,5 a -0,9)‡
Mediana de dias recebendo (amplitude interquartil)	16 (8 a 28)	27 (12 a 28)	-11,0 (-17,7 a -4,3)

IC: intervalo de confiança; NE: não estimável. * *National Early Warning Score* inclui seis medidas fisiológicas, e seu escore total varia de 0 a 20, com maiores valores indicando risco clínico maior. ‡ Diferenças entre percentuais.

Os eventos adversos (EAs) de graus 3 ou 4 ocorreram em 40,7% e 46,8% dos pacientes dos nos grupos baricitinibe + rendesivir e placebo + rendesivir, respectivamente. Os EAs de graus 3 ou 4 que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes foram hiperglicemia, anemia, redução da contagem de leucócitos e lesão renal aguda. A proporção de pacientes com tromboembolismo venoso como EA grave ou não graves foi similar entre os grupos (baricitinibe + rendesivir: 4,1%; placebo + rendesivir: 3,1%), com uma diferença de 1,0% (IC 95%: -1,3 a 3,3).

Os EAs graves ocorreram em 81 (16%) dos pacientes tratados com baricitinibe + rendesivir, sendo seis deles considerados relacionados ao tratamento. Já no grupo comparador, essa frequência foi de 21,0%, com cinco eventos relacionados ao produto. A diferença entre os grupos foi de -5,0% (IC 95%: -9,8 a -0,3; p-valor=0,03).

Os autores concluíram que o uso da combinação de baricitinibe + rendesivir foi superior a placebo + rendesivir (ou rendesivir isolado), sendo capaz de reduzir o tempo de recuperação e aumentar a chance de melhora do *status* clínicos de pacientes com COVID-19 hospitalizados, inclusive naqueles recebendo de ventilação não invasiva ou uso de equipamentos de oxigênio de alto fluxo. Ainda, baricitinibe + rendesivir apresentou uma frequência significativamente menor de EAs graves frente a seu comparador.

Pérez-Alba, 2021

Pérez-Alba et al., 2021 (37), desenvolveu um estudo retrospectivo comparativo com o objetivo de avaliar os desfechos clínicos do uso de baricitinibe combinado com dexametasona ou dexametasona em monoterapia para pacientes com pneumonia grave por COVID-19.

O estudo incluiu dados de pacientes hospitalizados com COVID-19 (>18 anos, com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 e que precisavam de suplementação de oxigênio) em um hospital universitário do México, entre março a novembro de 2020.

Dos 793 pacientes incluídos, 197 foram analisados para o desfecho primário (123 no grupo baricitinibe combinado com dexametasona e 74 no grupo dexametasona em monoterapia). De acordo com os resultados, 42,9% dos casos precisaram de admissão em UTI e 25,8% foram submetidos à ventilação mecânica invasiva. A progressão para ventilação mecânica invasiva não diferiu significativamente entre os grupos.

De modo geral, a mortalidade no trigésimo foi de 27,9%. A mortalidade ainda foi significativamente menor no grupo baricitinibe combinado com dexametasona (20,3% *versus* 40,5%, $p<0,01$). O HR não ajustado foi de 0,50 (IC 95%: 0,32 a 0,78; $p<0,01$) com um número necessário para tratar de 4,94.

A média da duração da internação foi maior com baricitinibe combinado com dexametasona na comparação com dexametasona em monoterapia (8 dias *versus* 6 dias; $p=0,01$). Infecções de *breakthrough* foram mais frequentemente encontradas no grupo dexametasona monoterapia (27%) comparado com baricitinibe combinado com dexametasona (15,3%) ($p=0,03$). Não foram observadas diferenças para infecções adquiridas em ambiente hospitalar e eventos trombóticos entre os grupos.

Em conclusão, os resultados do estudo mostram que pacientes que receberam baricitinibe combinado com dexametasona para pneumonia por COVID-19 apresentaram uma mortalidade em 30 dias significativamente menor na comparação com o uso de dexametasona em monoterapia.

3.6 Resultados da busca realizada (estudos econômicos)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 93 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, uma citação foi selecionada e incluída nesta revisão (Figura 7 e Tabela 13).

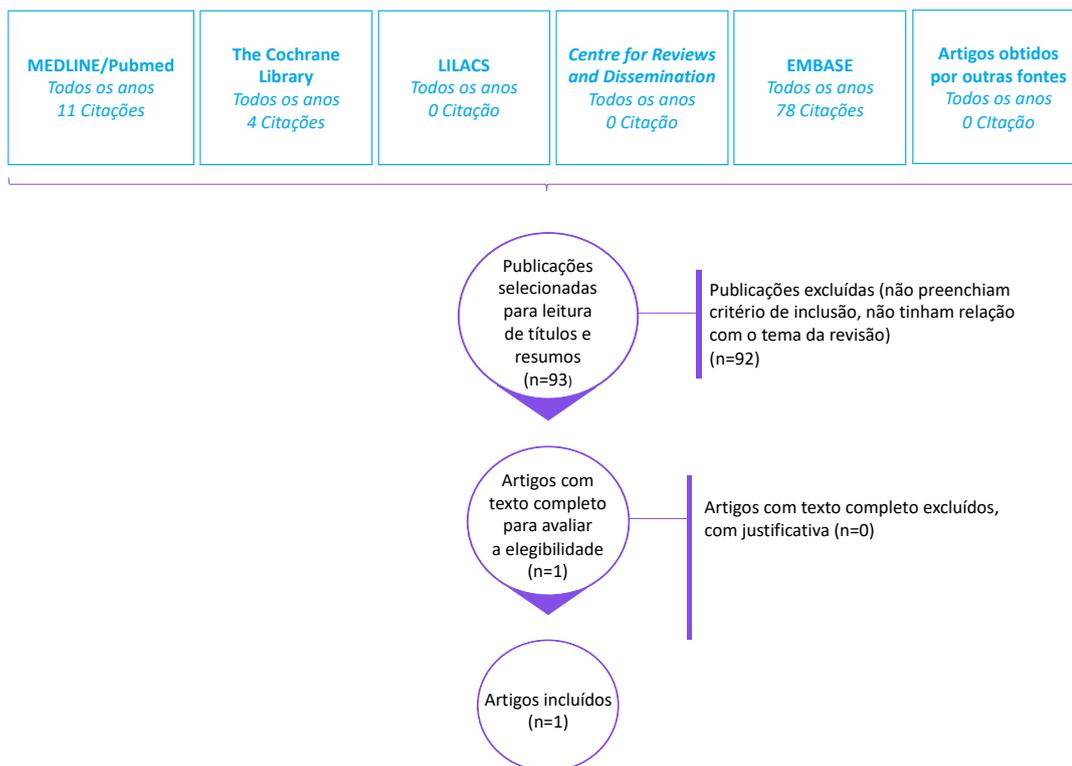


Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.

Tabela 13. Estudo incluído para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
1. Ohsfeldt <i>et al.</i>	<i>Clinical Therapeutics</i>	2021	(38)

3.6.1 Descrição do estudo selecionado

Ohsfeldt, 2021 (38)

Ohsfeldt *et al.*, 2021 (38), avaliaram a custo-efetividade de baricitinibe + TP *versus* TP (que incluiu corticosteroide sistêmico, por exemplo) em pacientes hospitalizados com COVID-19 nos Estados Unidos.

Os custos incluíram custos do pagador, custos indiretos e hospitalares, enquanto os benefícios avaliados foram ganhos em anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), mortes evitadas e uso de ventilação mecânica evitada. A taxa de desconto para custos e QALY foi de 3% por ano. Considerou-se a perspectiva do pagador (análise primária) em horizonte de tempo

lifetime. O caso-base incluiu as diferenças numéricas em efetividade observadas no estudo COV-BARRIER. (21) Análises de cenário também foram desenvolvidas, nas quais o benefício clínico de baricitinibe foi limitado à redução estatisticamente significativa em mortalidade observada no estudo (*mortality-only*). A robustez do caso base foi avaliada em análise determinística univariada e probabilística.

No caso base, considerando a perspectiva do pagador, um custo incremental de 17.276 dólares americanos (USD), um total de 0,6703 QALYs ganhos e um total de 0,837 anos de vida ganhos foram observados para baricitinibe + TP comparado com TP apenas. Observou-se ainda, que com o uso de baricitinibe a sobrevida aumentou em 5,1% e o uso de ventilação mecânica reduziu em 1,6%. A razão de custo-efetividade incremental (ICER) no caso base foi de 25.774 USD/QALY ganho e 20.638 USD/ano de vida ganho. No cenário *mortality-only*, os resultados foram de 26.862 USD/QALY ganho e 21.433 USD/ano de vida ganho.

Adicionalmente, uma análise secundária considerando a perspectiva do hospital (apenas custos diretos limitados à aquisição de medicamentos e custos médicos para tratamento dos pacientes hospitalizados) indicou que o tratamento com baricitinibe + TP foi mais eficaz e com menor custo do que o uso apenas de TP, com um custo incremental de 38.964 USD por morte evitada, considerando o cenário *mortality-only*.

Com base nos resultados, o estudo conclui que, em pacientes hospitalizados com COVID-19 nos Estados Unidos, a adição de baricitinibe ao tratamento padrão foi considerada custo-efetiva, sendo os resultados robustos em análises de sensibilidade e cenários mais conservadores como a análise de mortalidade.

4 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

4.1 Objetivo

O objetivo principal do modelo é avaliar a custo-efetividade associada ao uso de baricitinibe para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 no Brasil sob a perspectiva do SUS.

4.2 População alvo

Pacientes adultos com idade ≥ 18 anos hospitalizados com COVID-19 que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva. Perfil avaliado na população do estudo COV-BARRIER. (21)

4.3 Horizonte de tempo

O horizonte de tempo do modelo permite avaliar a duração da internação inicial do paciente, da admissão à alta, mais qualquer período selecionado após a internação até 100 anos. A análise do caso base do impacto orçamentário usa um horizonte de tempo conservador de 5 anos após a alta.

4.4 Perspectiva

O modelo foi desenvolvido sob a perspectiva do SUS como fonte pagadora do tratamento de pacientes com COVID-19.

4.5 Comparadores

Atualmente as diretrizes de tratamento para pacientes hospitalizados foi formulada, com recomendação final favorável, mas aguarda a apreciação do Ministério de Saúde, desta forma, até o momento de elaboração desse dossiê, não há tratamento específico para COVID-19 disponibilizado segundo diretriz do MS para a população explorada nesse dossiê. (8,39)

4.6 Taxa de desconto

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde, a taxa de desconto aplicada para custos e desfechos é de 5% ao ano. (40)

4.7 Desfechos considerados

4.7.1 Desfechos econômicos

Os resultados econômicos principais apresentados pelo modelo incluem:

- Custos totais.
- Total de QALYs.
- Total de anos de vida.
- Custo incremental por QALY.
- Custo incremental por ano de vida.
- Custo incremental por morte evitada.

Já os resultados econômicos apresentados nas análises de cenário incluem:

- Custo incremental por paciente sempre necessitando de ventilação mecânica.
- Custo incremental por paciente sempre necessitando de ventilação não invasiva.
- Custo incremental por paciente evoluindo para ventilação mecânica durante a hospitalização.
- Custo incremental por paciente progredindo para ventilação não invasiva durante a hospitalização.

4.7.2 Desfechos clínicos

O modelo simula os seguintes resultados:

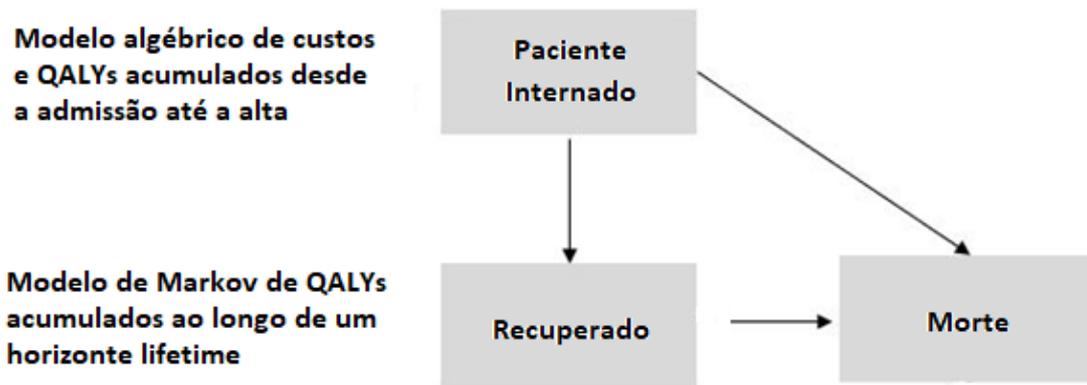
CONFIDENCIAL

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

1. Mortalidade.
2. QALY.

4.8 Modelo econômico

O modelo de custo-efetividade foi estruturado em uma sequência de dois submodelos: paciente internado e recuperado (Figura 8). O submodelo de internação simula os efeitos do tratamento em uma nova necessidade de uso de suporte de oxigênio, o tempo total de internação, o número de dias (duração do cuidado) em cada nível de suporte de oxigênio e a probabilidade de sobrevivência e recuperação. Os QALYs são calculados subtraindo as desutilidades para os sintomas de COVID-19 e para cada nível de suporte de oxigênio das utilidades, com base na idade dos pacientes. Presume-se que os efeitos do tratamento sobre a mortalidade não têm impacto direto sobre os custos de internação ou serviços de saúde, mas têm efeitos justamente sobre os custos, QALYs e anos de vida acumulados no submodelo dos recuperados.



QALYs: Anos de vida ajustados pela qualidade.

Figura 8. Modelo econômico.

O submodelo dos pacientes recuperados simula as utilidades de saúde e mortalidade por todas as causas para o horizonte *lifetime*. Este submodelo presume que os pacientes com COVID-19 recuperados incorrem utilidades e mortalidade por todas as causas com base na população geral

não infectada por COVID-19, ajustada para refletir as taxas mais altas de comorbidades na população de COVID modelada. Vale ressaltar que para as análises principais desse dossiê, os custos deste submodelo não foram considerado nas simulações, visando simplificação e objetividade das análises.

4.9 Análises do modelo

4.9.1 Análises principais

A Tabela 14 apresenta as duas análises principais que foram consideradas no modelo econômico com base nos dados de mortalidade do estudo COV-BARRIER (1 e 2) e duas análises de cenário secundárias (3 e 4) simulando a combinação dos desfechos de mortalidade obtidas no estudo COV-BARRIER e taxas de remissão observadas no estudo ACTT-2.

Tabela 14. Análises incluídas.

Análise	Descrição
Análise 1	<ul style="list-style-type: none"> • Apenas eficácia de mortalidade de COV-BARRIER para baricitinibe + TP • Baricitinibe + TP com a mesma incidência de progressão e a mesma duração de internação hospitalar que o braço com placebo + TP • Custos hospitalares SIGTAP (41) • Escala ordinal 5 e 6 na baseline
Análise 2	<ul style="list-style-type: none"> • Apenas eficácia de mortalidade de COV-BARRIER para baricitinibe + TP • Baricitinibe + TP com a mesma incidência de progressão e a mesma duração de internação hospitalar que o braço com placebo + TP • Custos hospitalares de Miethke-Morais <i>et al.</i>, 2020 (42) • Escala ordinal 5 e 6 na baseline
Análise 3	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade de pacientes internados por COV-BARRIER • Incidência de progressão e duração da internação hospitalar derivada de dados ACTT-2 • Custos hospitalares SIGTAP (41) • Escala ordinal 5 e 6 na baseline
Análise 4	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade de pacientes internados por COV-BARRIER • Incidência de progressão e duração da internação hospitalar derivada de dados ACTT-2

-
- Custos hospitalares de Miethke-Morais *et al.*, 2020 (42)
 - Escala ordinal 5 e 6 na baseline
-

TP: Terapia padrão.

4.9.2 Análise de sensibilidade univariada

O modelo de custo-efetividade inclui uma análise de sensibilidade univariada, na qual a análise é realizada alterando apenas um parâmetro por vez, mantendo os outros com seus valores de caso base. A maioria dos parâmetros utilizados no modelo está incluída na análise de sensibilidade. Os parâmetros excluídos incluem, mas não se limitam ao horizonte temporal do modelo, dados da tábua de mortalidade e parâmetros de mortalidade da COVID-19. A maioria dos parâmetros da análise, que são representadas pelos limites inferior e superior, foram variados, assumindo $\pm 10\%$ do valor do caso base. Em outros casos, os parâmetros foram variados utilizando o erro padrão dos dados de origem. Os resultados da análise de sensibilidade univariada são apresentados em um diagrama de tornado, classificado do maior intervalo no resultado (custo incremental por QALY) ao menor.

4.9.3 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística é uma análise de sensibilidade na qual os valores de todos os parâmetros são alterados simultaneamente. A análise trata cada parâmetro como uma variável aleatória com uma determinada distribuição de probabilidade. Consiste em um grande número de iterações; cada iteração simula um valor aleatório para cada parâmetro com base em sua distribuição de probabilidade, e os custos e resultados são registrados para cada iteração. Os resultados de todas as iterações representam uma distribuição dos custos e resultados. Como a sensibilidade univariada, a maioria dos parâmetros foi incluída na análise de sensibilidade probabilística. Os parâmetros excluídos da análise probabilística foram os mesmos da análise de sensibilidade univariada.

Os parâmetros da análise de sensibilidade probabilística foram variados nos limites inferior e superior da análise de sensibilidade univariada, no intervalo de confiança relatado ou no próprio erro padrão relatado. Os resultados das análises probabilísticas são apresentados em uma tabela, um gráfico de plano de custo-efetividade e um gráfico de curva de aceitabilidade de custo-efetividade. O gráfico plano de custo-efetividade plota os QALYs incrementais gerados a partir das iterações ao longo do eixo x e custos incrementais gerados a partir das iterações ao

62

CONFIDENCIAL

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

longo do eixo y. O gráfico da curva de aceitabilidade de custo-efetividade apresenta a proporção de iterações que demonstraram resultados custo-efetivos (definido por um custo incremental por QALY que está abaixo do limite de disposição a pagar). A tabela apresenta a porcentagem de resultados em cada um dos quadrantes do plano de custo-efetividade. Vale ressaltar que o limite de disposição a pagar foi definido como 3 PIBs *per capita* utilizando como base o PIB *per capita* de 2020, no valor de R\$ 35.172. (43)

4.10 Premissas

As principais premissas do modelo são as seguintes:

- As despesas incorridas pelo hospital são determinadas pelo tipo de atendimento prestado e a duração do atendimento. Esses custos podem ser divididos em um custo base por paciente tratado e um custo por dia de tratamento.
- Os dias gastos com ventilação mecânica, ventilação não invasiva ou oxigênio suplementar são equivalentes a dias na UTI e os dias sem ventilação são equivalentes a dias sem internação na UTI.
- O tratamento pode afetar os custos das seguintes maneiras:
 - Reduzir a incidência de novo uso de ventilação mecânica, ventilação não invasiva ou oxigênio suplementar após a linha de base.
 - Isso tende a reduzir os custos incorridos pelo hospital, já que tipos de cuidados mais intensivos costumam ser mais caros.
 - Reduzir o tempo de recuperação e / ou a duração dos cuidados, o que pode reduzir despesas ao evitar os custos de dias adicionais de tratamento.
 - Aumentar a probabilidade de recuperação, o que melhorará os QALYs.

4.11 Dados do modelo

4.11.1 Parâmetros gerais

Os parâmetros gerais incluídos no modelo são a idade da população na admissão hospitalar, a idade dos pacientes que se recuperam após receber placebo + TP, a idade dos pacientes que se

recuperam após receber baricitinibe + TP e o percentual feminino. Os valores do caso base para esses parâmetros são apresentados na Tabela 15, baseados nos dados do estudo COV-BARRIER (21).

Tabela 15. Parâmetros gerais.

Parâmetros	Valor
Idade média da população na admissão hospitalar	57,6
Idade média dos pacientes que se recuperam com Placebo + TP	56,2
Idade média dos pacientes que se recuperam com baricitinibe + TP	56,2
Percentual feminino	36,9%

TP: Terapia padrão

O modelo aplica ajustes aos custos de saúde, serviços de saúde e mortalidade por todas as causas da população em geral para ser mais representativo das maiores prevalências de comorbidades entre pacientes COVID-19 hospitalizados.

Tabela 16. Inputs de comorbidade.

Parâmetros	Valor	Referência
Porcentagem de pacientes com comorbidades graves	32,1%	COV-BARRIER (21)
Multiplicador de custo pós-hospitalização para pacientes com comorbidades graves	1,601	Boudreau 2009 (44)
Multiplicador de utilidade para pacientes com comorbidades graves	0,962	Vetter 2011 (Erratum 2012) (45,46)
Multiplicador de mortalidade pós-hospitalização para pacientes com comorbidades graves	1,37	Ford 2005 (47)

4.11.2 Parâmetros clínicos

Os regimes de tratamento e dosagem para cada braço comparador (Tabela 17) são provenientes do ensaio clínico COV-BARRIER. (21)

Tabela 17. Regimes de tratamento.

Parâmetros	Placebo + TP	baricitinibe + TP
Tipo de regime	-	Enquanto hospitalizado
Tempo de tratamento máximo	-	14 dias
Dose no dia 1	-	1 x 4mg (via oral)
Dose diária, dia 2 até final de tratamento	-	1 x 4mg (via oral)

TP: Terapia padrão.

A Tabela 18, Tabela 19 e Tabela 20 exibem os parâmetros clínicos para as análises. As características básicas e a eficácia do tratamento são obtidas dos resultados do COV-BARRIER (21) e do relatório do estudo clínico ACTT-2. (48)

- O nível de atendimento no baseline é obtido a partir da proporção de pacientes em cada pontuação ordinal do baseline, agrupados em ambos os braços de tratamento.
- A incidência de cuidados pós-admissão é proveniente de desfechos secundários de um novo uso de cada nível de suporte de oxigênio.
- A duração do atendimento é obtida a partir do desfecho primário de tempo de recuperação e dos desfechos secundários dos dias de uso de oxigênio em cada nível de suporte de oxigênio. Os dias de uso de oxigênio são calculados em média para todos os pacientes, incluindo dias de tratamento entre os pacientes que receberam tratamento no baseline, dias de tratamento entre pacientes com novo uso de suporte ventilatório após o baseline e zero dias de tratamento entre os pacientes restantes.

Na ausência de evidências de ensaios sobre os efeitos do tratamento em dias adicionais de controle de infecção, esses parâmetros são assumidos igual a zero.

Tabela 18. Parâmetros clínicos para a população do COV-BARRIER.

Parâmetros	Valores	Referências
Todas as análises principais		COV-BARRIER (21)
Nível de atendimento inicial		

Ventilação mecânica (OS 7)	0.0%		
Ventilação não invasiva (OS 6)	27.8%		
Oxigênio suplementar (OS 5)	72.2%		
Assistência médica sem oxigênio (OS 4)	0.0%		
Todas as análises do subgrupo 1			
Nível de atendimento inicial			
Ventilação mecânica (OS 7)	0.0%		
Ventilação não invasiva (OS 6)	0.0%		
Oxigênio suplementar (OS 5)	100.0%		
Assistência médica sem oxigênio (OS 4)	0.0%		
Todas as análises do subgrupo 2			
Nível de atendimento inicial			
Ventilação mecânica (OS 7)	0.0%		
Ventilação não invasiva (OS 6)	100.0%		
Oxigênio suplementar (OS 5)	0.0%		
Assistência médica sem oxigênio (OS 4)	0.0%		
Eficácia do tratamento	Placebo + TP	Baricitinibe + TP	
Dias adicionais de controle de infecção	0	0	Premissa
Ventilação mecânica	0,0%	0,0%	COV-BARRIER (21)
Ventilação não invasiva	69,2%	81,5%	
Oxigênio suplementar	91,1%	93,8%	
Assistência médica sem oxigênio	95,8%	98,8%	

OS: Pontuação ordinal.

Tabela 19. Eficácia do tratamento de incidência e duração para a Análise 1 e Análise 2.

Parâmetros	Valores	
Análise 1 e Análise 2 análises principais (OS 5 e 6 na linha de base)	Placebo + TP	Baricitinibe + TP

Incidência de atendimento pós-admissão			
Nova ventilação mecânica	19,9%	19,9%	
Nova ventilação não invasiva	14,6%	14,6%	COV-BARRIER (21)
Novo oxigênio suplementar	0,0%	0,0%	
Duração do atendimento, dias			
Tempo para recuperação	13,8	13,8	
Dias de ventilação mecânica	3,96	3,96	COV- BARRIER (21) e ACTT-2 (48)
Dias de ventilação não invasiva	3,91	3,91	
Dias de oxigênio suplementar	5,93	5,93	

OS: Pontuação ordinal; TP: Terapia padrão.

Tabela 20. Eficácia do tratamento de incidência e duração para a Análise 3 e Análise 4.

Parâmetros	Valores		
	Placebo + TP	Baricitinibe + TP	
Análise 1 e Análise 2 análises principais (OS 5 e 6 na linha de base)			
Incidência de atendimento pós-admissão			
Nova ventilação mecânica	18,0%	11,8%	
Nova ventilação não invasiva	29,0%	24,0%	ACTT-2 (48)
Novo oxigênio suplementar	0,0%	0,0%	
Duração do atendimento, dias			
Tempo para recuperação	10,64	9,58	
Dias de ventilação mecânica	3,05	1,64	ACTT-2 (48)
Dias de ventilação não invasiva	3,01	3,09	
Dias de oxigênio suplementar	4,58	4,85	

OS: Pontuação ordinal; TP: Terapia padrão.

4.11.3 Parâmetros de custo

O modelo assume que os custos incorridos pelo hospital para tratar pacientes com COVID-19 são baseados no nível de atendimento prestado e na duração do atendimento (Tabela 21). Os custos são especificados como um custo diário que é aplicado para a duração da hospitalização e, portanto, resultará em custos diferentes para tratamentos com durações diferentes. Foram considerados duas fontes para os custos médicos hospitalares, para as análises 1 e 3, os custos são provenientes do SIGTAP. (41) Já para as análises 2 e 4 os custos são provenientes de um estudo de mundo real publicado no Brasil. (42) Vale ressaltar que as análises 1 e 2 representam o cenário base, e as análises 3 e 4 representam os cenários alternativos.

Tabela 21. Custos hospitalares considerados no modelo.

Parâmetros	Valores	Fonte
Custos hospitalares por nível de atendimento (Análise 1 e 3)	-	SIGTAP 07/2021
Ventilação mecânica (UTI)	R\$ 4.706,12	
Ventilação não invasiva (UTI)	R\$ 4.706,12	
Oxigênio suplementar (não UTI)	R\$ 1.066,12	
Assistência médica sem oxigênio (não UTI)	R\$ 1.066,12	
Controle de infecção	R\$ 0	
Custos hospitalares por nível de atendimento (Análise 2 e 4)	-	Miethke-Morais 2020
Ventilação mecânica (UTI)	R\$ 6.403,23	
Ventilação não invasiva (UTI)	R\$ 6.403,23	
Oxigênio suplementar (não UTI)	R\$ 3.592,46	
Assistência médica sem oxigênio (não UTI)	R\$ 3.592,46	
Controle de infecção	R\$ 0	

UTI: Unidade de terapia intensiva.

O valor utilizado para baricitinibe foi de R\$ 27,22 por comprimido de 4mg. Esse valor é equivalente ao valor praticado para o medicamento em sua indicação para artrite reumatoide.

4.11.4 Utilidade

Para os valores de utilidade, o modelo usa a mesma fonte que o modelo de custo-efetividade de remdesivir (49) onde são utilizadas utilidades por faixa etária. (50) (Tabela 22). Estas utilidades são utilizadas como base e então são aplicadas desutilidades associadas ao COVID-19. Vale ressaltar que essas utilidades são utilizadas após a recuperação dos pacientes.

Tabela 22. Utilidades por faixa etária utilizadas no modelo.

Faixa etária	Utilidade
18 – 29	0,922
30 – 39	0,901
40 – 49	0,871
50 – 59	0,842
60 – 69	0,823
70 – 79	0,790
80 +	0,736

O modelo simula o impacto do COVID-19 na qualidade de vida aplicando desutilidades às utilidades por faixa etária (Tabela 23). (49) Isso é semelhante à abordagem usada no modelo de remdesivir (49), onde a desutilidade dos sintomas do COVID-19 é aplicada a toda a duração do atendimento ambulatorial, bem como a toda a duração da internação. O input da desutilidade na UTI considerado no modelo, leva em consideração as desutilidades da hospitalização, de modo que (1) a desutilidade associada à hospitalização é aplicada à duração da internação na enfermaria geral, somada à desutilidade dos sintomas do COVID-19 e que (2) a desutilidade associada à UTI é aplicada à duração da UTI e é somada à desutilidade dos sintomas do COVID-19. A desutilidade associada à infecção por influenza utilizada em uma modelagem econômica (51) foi usada como um proxy da desutilidade associada aos sintomas de COVID-19 de modelos de custo-efetividade (49) e as desutilidades associadas à hospitalização em UTI foram derivados

de um estudo Francês de qualidade de vida de pacientes hospitalizados por infecção por *C. difficile*. (52)

Tabela 23. Desutilidades utilizadas no modelo.

Faixa etária	Desutilidade
Sintomas de COVID-19	-0,190
Ventilação mecânica	-0,600
Ventilação não invasiva	-0,500
Oxigenioterapia	-0,400
Tratamento médico sem oxigenioterapia	-0,300

4.12 Resultados Análise 1

Esta análise tem uma população de pacientes em nível 5 (oxigênio suplementar) ou nível 6 (ventilação não invasiva) na admissão. Aplicou-se apenas a eficácia de mortalidade de COV-BARRIER para baricitinibe + TP Esta análise assume que o braço baricitinibe + TP tem a mesma incidência de progressão dos níveis de cuidados de pacientes internados e o mesmo tempo de internação hospitalar que o braço placebo + TP. Esta análise utiliza o valor de R\$ 27,22 (desonerado de ICMS/PIS/COFINS) por comprimido de baricitinibe 4mg que é o preço atual contratado pelo MS para indicação de AR. Esta análise não inclui os custos aplicados após a alta hospitalar dos pacientes.

4.12.1 Custo-efetividade

Esta seção exhibe os resultados da análise principal 1. A Tabela 24 apresenta os resultados de custo-efetividade, enquanto a Tabela 25 e a TP: **Terapia padrão**.

Tabela 26 fornecem a divisão dos componentes de custo e componentes QALY. A Tabela 27 fornece resultados clínicos incluindo custo por evento evitado. Os resultados do caso base indicam que, usando um horizonte de tempo pós-hospitalização de 5 anos:

- Baricitinibe + TP tem ICER de R\$ 1.909 por QALY e R\$ 1.577 por ano de vida salvo contra placebo + TP mostrando custos totais mais elevados e QALYs totais e anos de vida aumentados (Tabela 24).
- Os custos incrementais de baricitinibe + TP (Tabela 25) são devido ao custo de aquisição adicional do medicamento.
- QALYs incrementais de baricitinibe + TP (TP: **Terapia padrão**).

Tabela 26) são devido ao ganho nos QALYs pós-recuperação associados ao aumento da sobrevida.

- Baricitinibe + TP reduziu a mortalidade em R\$ 6.997 por morte evitada e sem diferença em outros eventos clínicos (Tabela 27).

Tabela 24. Análise 1 – Resultados de custo-efetividade.

Parâmetros	Baricitinibe + TP	Placebo + TP	Incremental
Custo total	R\$ 43.735	R\$ 43.359	R\$ 376
QALY total	3,3188	3,1220	0,1968
ICER (R\$/QALY)			R\$ 1.909
Anos de vida salvos total	4,0484	3,8101	0,2382
ICER (R\$/Anos de vida salvos)			R\$ 1.577

TP: Terapia padrão; QALY: Anos de vida salvos ajustados pela qualidade; ICER: Razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 25. Análise 1 – Decomposição de custos.

Parâmetros	Baricitinibe + TP	Placebo + TP	Incremental
------------	-------------------	--------------	-------------

Custo de tratamento	R\$ 376	R\$ 0	R\$ 376
Custo hospitalar com ventilação mecânica	R\$ 18.636	R\$ 18.636	R\$ 0
Custo hospitalar com ventilação não invasiva	R\$ 18.401	R\$ 18.401	R\$ 0
Custo hospitalar com oxigenioterapia	R\$ 6.322	R\$ 6.322	R\$ 0
Custo hospitalar total	R\$ 43.359	R\$ 43.359	R\$ 0
Custo total	R\$ 43.735	R\$ 43.359	R\$ 376

TP: Terapia padrão.

Tabela 26. Análise 1 – Decomposição de QALYs.

Parâmetros	Baricitinibe + TP	Placebo + TP	Incremental
QALY paciente hospitalizado	0,0057	0,0057	0,0000
QALY após recuperação	3,3131	3,1163	0,1968
QALY total	3,3188	3,1220	0,1968
Anos de vida total	4,0484	3,8101	0,2382

TP: Terapia padrão; QALY: Anos de vida ajustados pela qualidade.

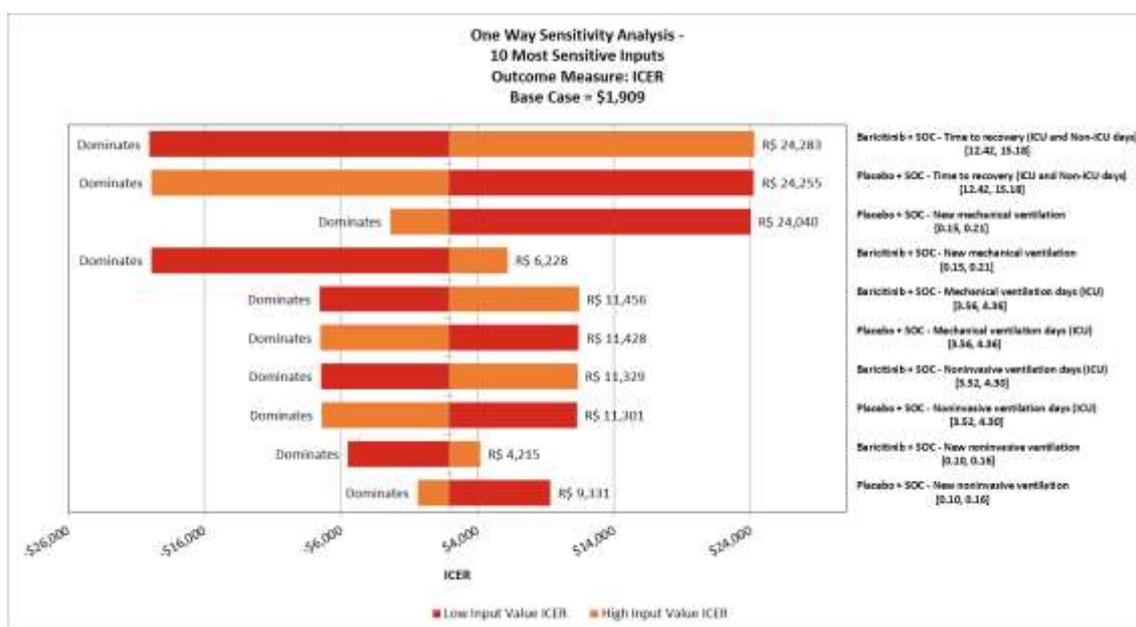
Tabela 27. Análise 1 – Resultados clínicos.

Parâmetros	Baricitinibe + TP	Placebo + TP (%)	Eventos evitados a cada 1.000 pacientes com COVID-19 hospitalizados	Custo incremental por evento evitado
Mortalidade de COVID-19	9,62%	14,99%	54	R\$ 6.997
Sempre precisando de ventilação mecânica durante hospitalização	19,90%	19,90%	0	Maior custo, mesmos eventos
Sempre precisando de ventilação não invasiva durante hospitalização	38,34%	38,34%	0	Maior custo, mesmos eventos
Progredindo para ventilação mecânica durante hospitalização	19,90%	19,90%	0	Maior custo, mesmos eventos
Progredindo para ventilação não invasiva durante hospitalização	10,54%	10,54%	0	Maior custo, mesmos eventos

TP: Terapia padrão.

4.12.2 Análises de sensibilidade

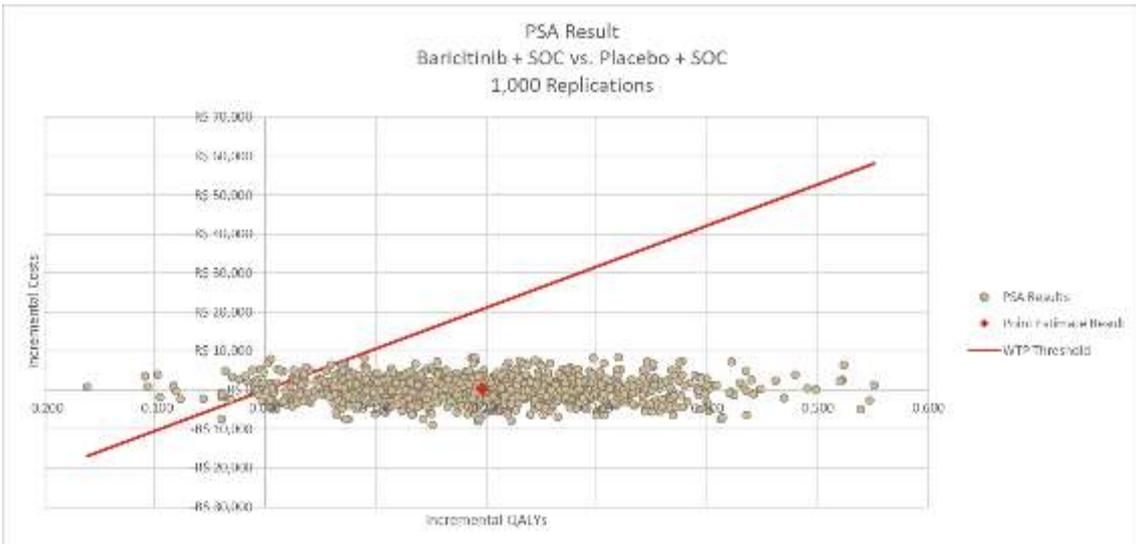
A Figura 9 exibe os resultados da análise de sensibilidade univariada para a população da análise principal 1. O diagrama de tornado mostra que o tempo geral de recuperação para ambos os braços são os parâmetros mais sensíveis. A probabilidade de progressão para ventilação mecânica e o número de dias em cada nível de cuidado compõem o resto dos 10 parâmetros mais sensíveis.



SOC: Padrão de tratamento (TP); ICER: Razão de custo-efetividade incremental.

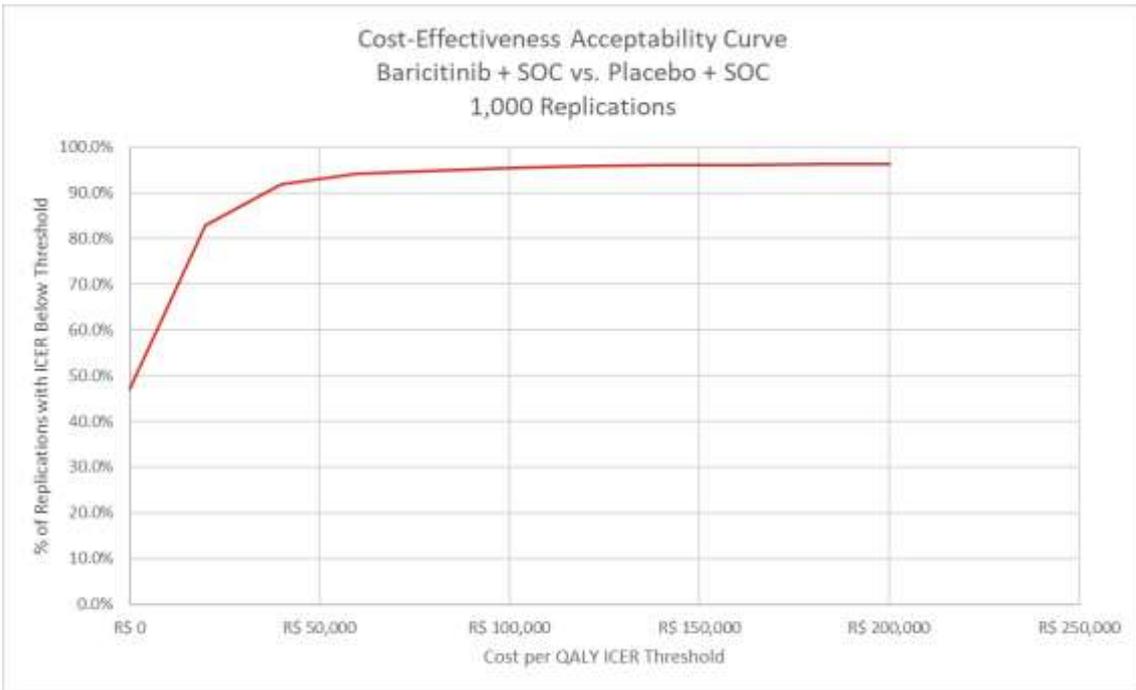
Figura 9. Análise de sensibilidade univariada – Análise 1

A Figura 10 e a Figura 11 apresentam os resultados da análise de sensibilidade probabilística. A Figura 10 representa os custos incrementais e QALYS incrementais de cada uma das 1.000 iterações. Essa análise mostra que a maioria das iterações resultou em um ICER abaixo do limite de disposição a pagar de R\$ 105.516 por QALY. A Figura 11 representa a curva de aceitabilidade de custo-efetividade que mostra a porcentagem das iterações em que o baricitinibe + TP foi efetivo em termos de custo por QALY com limites de ICER de até R\$ 200.000. A Tabela 28 mostra a porcentagem de iterações que produziram os resultados em cada um dos 4 quadrantes do gráfico da Figura 10.



QALY: ano de vida ajustado pela qualidade; SOC: padrão de atendimento (TP)

Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística – Análise 1



SOC: Padrão de tratamento (TP); QALY: Anos de vida salvos ajustados pela qualidade; ICER: Razão de custo-efetividade incremental.

Figura 11. Curva de aceitabilidade – Análise 1.

Tabela 28. Resultados da análise de sensibilidade por quadrante.

Quadrante	Percentual
Quadrante 1 (Maior custo e maior efetividade)	51,3%
Quadrante 2 (Maior custo e menor efetividade)	1,8%
Quadrante 3 (Menor custo e menor efetividade)	1,3%
Quadrante 4 (Menor custo e maior efetividade)	45,6%

4.13 Resultados Análise 2

Esta análise tem uma população de pacientes em nível 5 (oxigênio suplementar) ou nível 6 (ventilação não invasiva) na admissão. Aplicou-se apenas a eficácia de mortalidade de COV-BARRIER para baricitinibe + TP. Esta análise assume que o braço baricitinibe + TP tem a mesma incidência de progressão e o mesmo tempo de internação hospitalar que o braço TP. Esta análise utiliza o valor de R\$ 27,22 (desonerado de ICMS/PIS/COFINS) por comprimido de baricitinibe 4mg que é o preço atual contratado pelo MS para indicação de AR. Esta análise utiliza os custos hospitalares por dia do estudo do mundo real do HCFMUSP no Brasil. Esta análise não inclui os custos aplicados após a alta hospitalar dos pacientes.

4.13.1 Custo-efetividade

Esta seção exibe os resultados da análise principal 2. A

Tabela 29 apresenta os resultados de custo-efetividade, enquanto a Tabela 30 e a TP: Terapia padrão.

Tabela 31 fornecem a divisão dos componentes de custo e componentes QALY. A

Tabela 32 fornece resultados clínicos incluindo custo por evento evitado. Os resultados do caso base indicam que, usando um horizonte de tempo pós-hospitalização de 5 anos:

- Baricitinibe + TP tem razão de custo-efetividade incremental (ICER) de R\$ 1.909 por QALY e R\$ 1.577 por ano de vida salvo contra placebo + TP mostrando custos totais mais elevados e QALYs totais e anos de vida aumentados (

Tabela 29).

- Os custos incrementais de baricitinibe + TP (Tabela 30) são devido ao custo de aquisição adicional do medicamento.
- QALYs incrementais de baricitinibe + TP (TP: **Terapia padrão**).

Tabela 31) são devido ao ganho nos QALYs pós-recuperação associados ao aumento da sobrevida.

- Baricitinibe + TP reduziu a mortalidade em R\$ 6.997 por morte evitada e sem diferença em outros eventos clínicos (

Tabela 32).

Tabela 29. Análise 2 – Resultados de custo-efetividade.

Parâmetros	Baricitinibe + TP	Placebo + TP	Incremental
Custo total	R\$ 72.072	R\$ 71.697	R\$ 376
QALY total	3,3188	3,1220	0,1968
ICER (R\$/QALY)			R\$ 1.909
Anos de vida salvos total	4,0484	3,8101	0,2382
ICER (R\$/Anos de vida salvos)			R\$ 1.577

TP: Terapia padrão; QALY: Anos de vida salvos ajustados pela qualidade; ICER: Razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 30. Análise 2 – Decomposição de custos.

Parâmetros	Baricitinibe + TP	Placebo + TP	Incremental
------------	-------------------	--------------	-------------

Custo de tratamento	R\$ 376	R\$ 0	R\$ 376
Custo hospitalar com ventilação mecânica	R\$ 25.357	R\$ 25.357	R\$ 0
Custo hospitalar com ventilação não invasiva	R\$ 25.037	R\$ 25.037	R\$ 0
Custo hospitalar com oxigenioterapia	R\$ 21.303	R\$ 21.303	R\$ 0
Custo hospitalar total	R\$ 71.697	R\$ 71.697	R\$ 0
Custo total	R\$ 72.072	R\$ 71.697	R\$ 376

TP: Terapia padrão.

Tabela 31. Análise 2 – Decomposição de QALYs.

Parâmetros	Baricitinibe + TP	Placebo + TP	Incremental
QALY paciente hospitalizado	0,0057	0,0057	0,0000
QALY após recuperação	3,3131	3,1163	0,1968
QALY total	3,3188	3,1220	0,1968
Anos de vida total	4,0484	3,8101	0,2382

TP: Terapia padrão; QALY: Anos de vida ajustados pela qualidade.

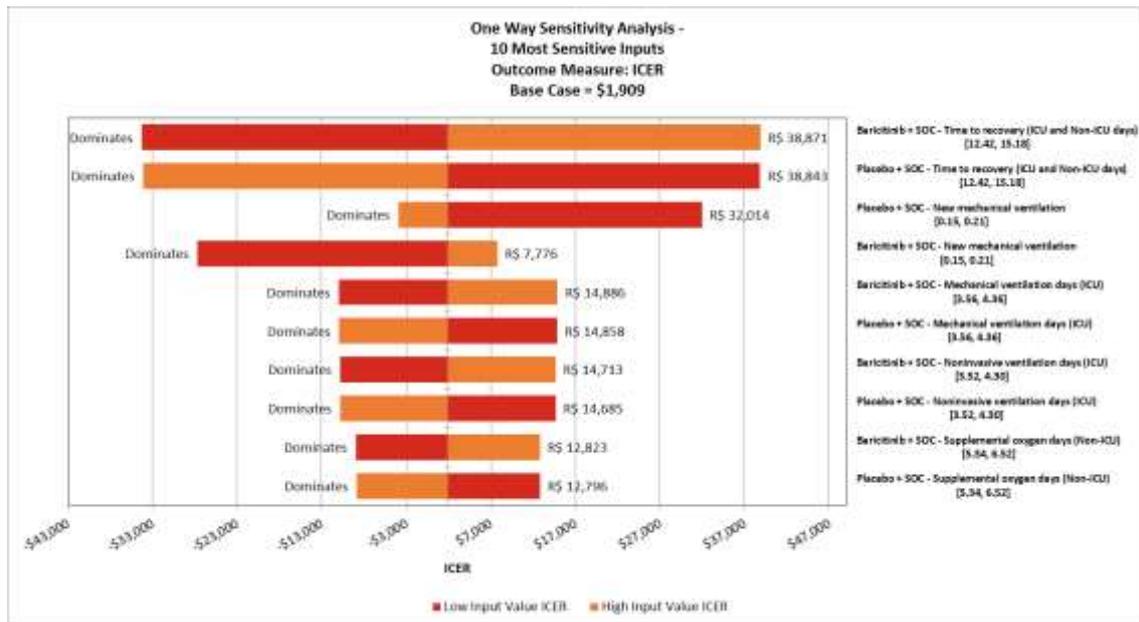
Tabela 32. Análise 2 – Resultados clínicos.

Parâmetros	Baricitinibe + TP (%)	Placebo + TP (%)	Eventos evitados a cada 1.000 pacientes com COVID-19 hospitalizados	Custo incremental por evento evitado
Mortalidade de COVID-19	9,62%	14,99%	54	R\$ 6.997
Sempre precisando de ventilação mecânica durante hospitalização	19,90%	19,90%	0	Maior custo, mesmos eventos
Sempre precisando de ventilação não invasiva durante hospitalização	38,34%	38,34%	0	Maior custo, mesmos eventos
Progredindo para ventilação mecânica durante hospitalização	19,90%	19,90%	0	Maior custo, mesmos eventos
Progredindo para ventilação não invasiva durante hospitalização	10,54%	10,54%	0	Maior custo, mesmos eventos

TP: Terapia padrão.

4.13.2 Análises de sensibilidade

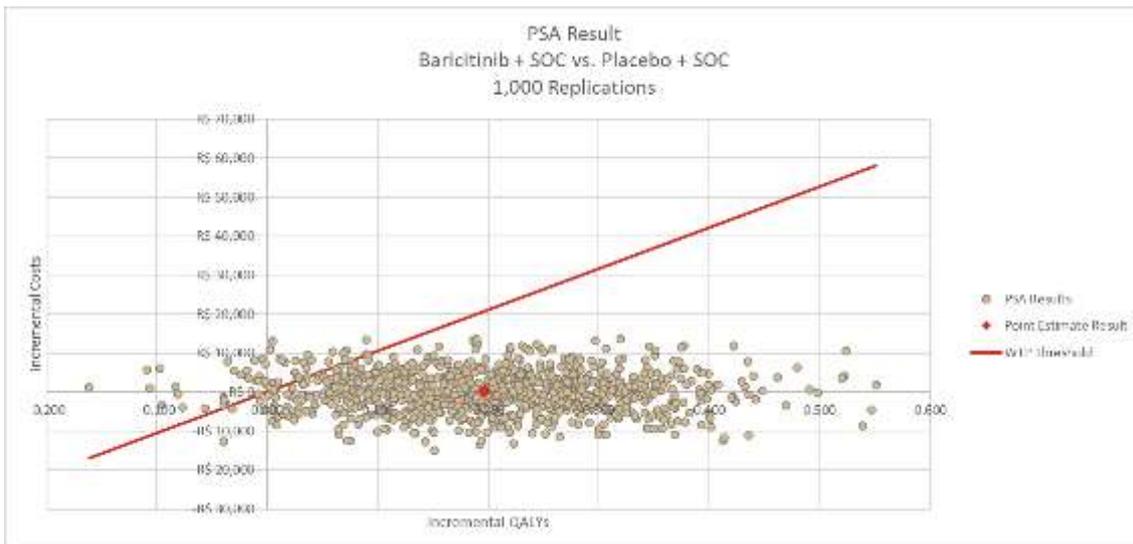
A Figura 12 exibe os resultados da análise de sensibilidade univariada para a população da análise principal 2. O diagrama de tornado mostra que o tempo geral de recuperação para ambos os braços são os parâmetros mais sensíveis. A probabilidade de progressão para ventilação mecânica e o número de dias em cada nível de cuidado compõem o resto dos 10 parâmetros mais sensíveis.



SOC: Padrão de tratamento (TP); ICER: Razão de custo-efetividade incremental.

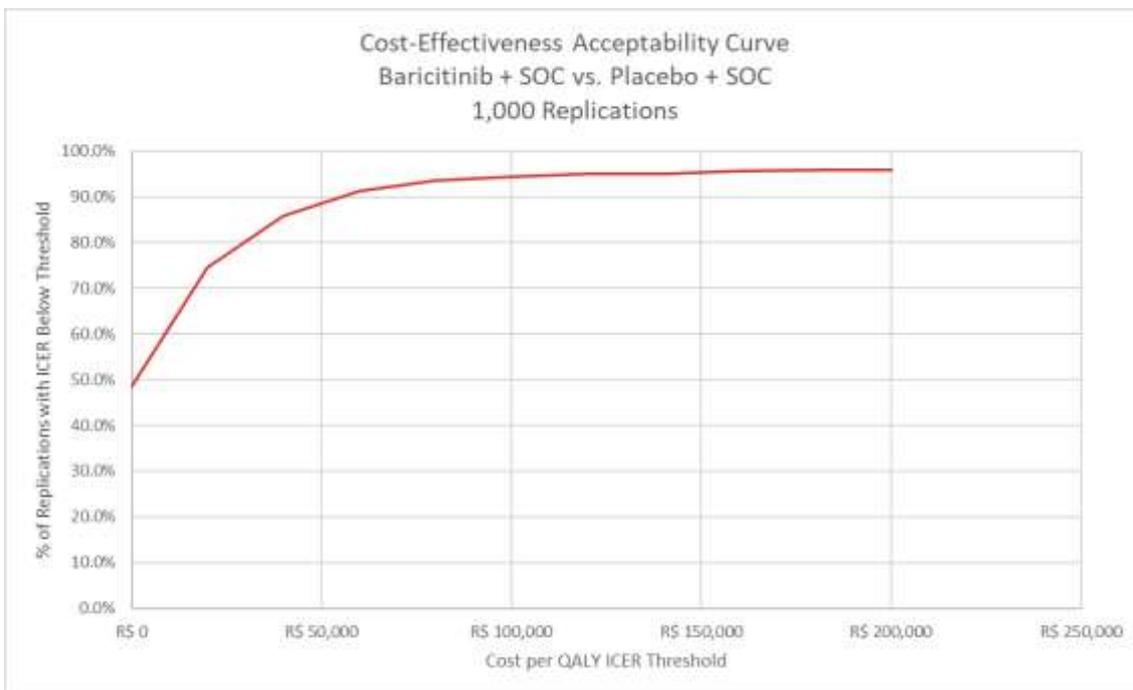
Figura 12. Análise de sensibilidade univariada – Análise 2

A Figura 13 e a Figura 14 apresentam os resultados da análise de sensibilidade probabilística. A Figura 13 representa os custos incrementais e QALYS incrementais de cada uma das 1.000 iterações. Essa análise mostra que quase todas as iterações resultaram em uma ICER abaixo do limite de disposição a pagar de R\$ 105.516 por QALY. A Figura 14 representa a curva de aceitabilidade de custo-efetividade que mostra a porcentagem das iterações em que o baricitinibe + TP foi efetivo em termos de custo por QALY com limites de ICER de até R\$ 200.000. A Tabela 33 mostra a porcentagem de iterações que produziram um resultado em cada um dos 4 quadrantes do gráfico na Figura 13.



SOC: Padrão de tratamento (TP); QALY: Anos de vida salvos ajustados pela qualidade

Figura 13. Análise de sensibilidade probabilística – Análise 2



SOC: Padrão de tratamento (TP); QALY: Anos de vida salvos ajustados pela qualidade; ICER: Razão de custo-efetividade incremental.

Figura 14. Curva de aceitabilidade – Análise 2.

Tabela 33. Resultados da análise de sensibilidade por quadrante.

Quadrante	Percentual
Quadrante 1 (Maior custo e maior efetividade)	49,8%
Quadrante 2 (Maior custo e menor efetividade)	1,8%
Quadrante 3 (Menor custo e menor efetividade)	1,3%
Quadrante 4 (Menor custo e maior efetividade)	47,1%

4.14 Resultados Análise 3

Esta análise tem uma população de pacientes em nível 5 (oxigênio suplementar) ou nível 6 (ventilação não invasiva) na admissão. Aplicou-se apenas a eficácia de mortalidade de COV-BARRIER para baricitinibe + TP. Esta análise assume que os braços placebo + TP e baricitinibe + TP têm a mesma incidência de progressão que os dois braços do estudo ACTT-2. Esta análise utiliza o valor de R\$ 27,22 (desonerado de ICMS/PIS/COFINS) por comprimido de baricitinibe 4mg que é o preço atual contratado pelo MS para indicação de AR. Esta análise não inclui os custos aplicados após a alta hospitalar dos pacientes.

4.14.1 Custo-efetividade

Esta seção exhibe os resultados da análise principal 3. A Tabela 34 apresenta os resultados de custo-efetividade, enquanto a Tabela 35 e a Tabela 36 fornecem a divisão dos componentes de custo e componentes QALY. A Tabela 37 fornece resultados clínicos incluindo custo por evento evitado. Os resultados do caso base indicam que, usando um horizonte de tempo pós-hospitalização de 5 anos:

- Baricitinibe + TP é dominante contra placebo + TP mostrando custos totais mais baixos e QALYs totais e anos de vida maiores (Tabela 34).
- A economia incremental de custos com baricitinibe + TP (Tabela 35) deve-se à redução nos custos de UTI devido ao menor tempo de ventilação mecânica.

- QALYs incrementais de baricitinibe + TP (Tabela 36) são principalmente devido ao ganho nos QALYs pós-recuperação associados ao aumento da sobrevida.
- Baricitinibe + TP reduziu a mortalidade e reduziu o uso de ventilação mecânica e não invasiva (Tabela 37).

Tabela 34. Análise 3 – Resultados de custo-efetividade.

Parâmetros	Baricitinibe + TP	Placebo + TP	Incremental
Custo total	R\$ 27.691	R\$ 33.402	-R\$ 5.711
QALY total	3,3200	3,1207	0,1993
ICER (R\$/QALY)			Dominante
Anos de vida salvos total	4,0397	3,8015	0,2382
ICER (R\$/Anos de vida salvos)			Dominante

TP: Terapia padrão; QALY: Anos de vida salvos ajustados pela qualidade; ICER: Razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 35. Análise 3 – Decomposição de custos.

Parâmetros	Baricitinibe + TP	Placebo + TP	Incremental
Custo de tratamento	R\$ 261	R\$ 0	R\$ 261
Custo hospitalar com ventilação mecânica	R\$ 7.718	R\$ 14.354	-R\$ 6.636
Custo hospitalar com ventilação não invasiva	R\$ 14.542	R\$ 14.165	R\$ 376
Custo hospitalar com oxigenioterapia	R\$ 5.171	R\$ 4.883	R\$ 288
Custo hospitalar total	R\$ 27.431	R\$ 33.402	-R\$ 5.971
Custo total	R\$ 27.691	R\$ 33.402	-R\$ 5.711

TP: Terapia padrão.

Tabela 36. Análise 3 – Decomposição de QALYs.

Parâmetros	Baricitinibe + TP	Placebo + TP	Incremental
QALY paciente hospitalizado	0,0069	0,0044	0,0025

QALY após recuperação	3,3131	3,1163	0,1968
QALY total	3,3200	3,1207	0,1993
Anos de vida total	4,0397	3,8015	0,2382

TP: Terapia padrão; QALY: Anos de vida ajustados pela qualidade.

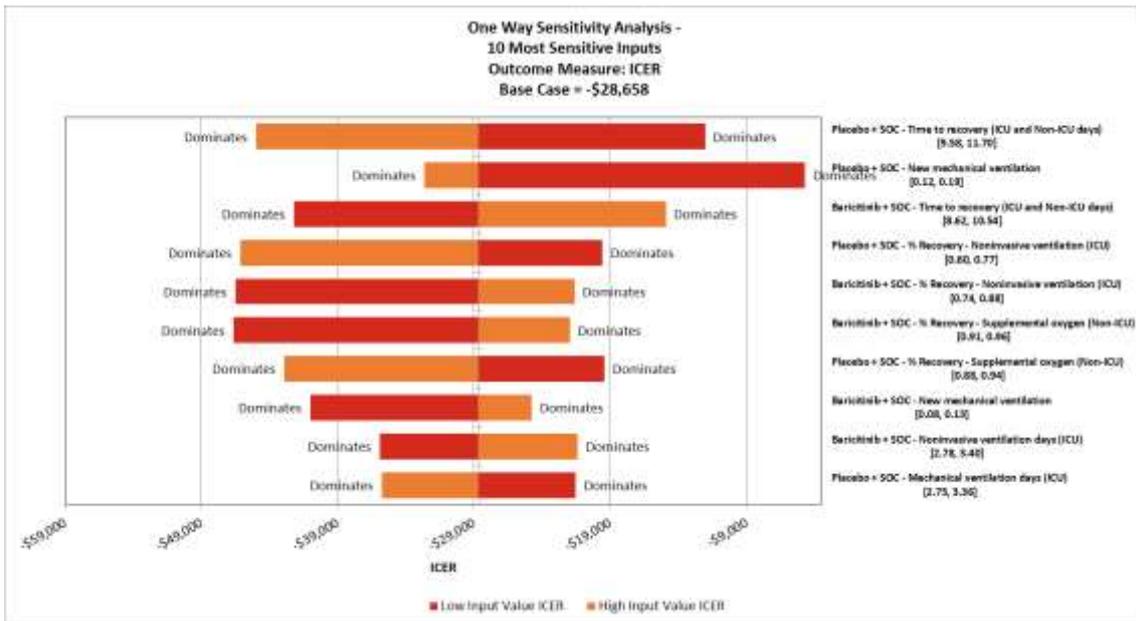
Tabela 37. Análise 3 – Resultados clínicos.

Parâmetros	Baricitinibe + TP (%)	Placebo + TP (%)	Eventos evitados a cada 1.000 pacientes com COVID-19 hospitalizados	Custo incremental por evento evitado
Mortalidade de COVID-19	9,62%	14,99%	54	<i>Cost-saving</i>
Sempre precisando de ventilação mecânica durante hospitalização	11,80%	18,00%	62	<i>Cost-saving</i>
Sempre precisando de ventilação não invasiva durante hospitalização	45,13%	48,74%	36	<i>Cost-saving</i>
Progredindo para ventilação mecânica durante hospitalização	11,80%	18,00%	62	<i>Cost-saving</i>
Progredindo para ventilação não invasiva durante hospitalização	17,33%	20,94%	36	<i>Cost-saving</i>

TP: Terapia padrão.

4.14.2 Análises de sensibilidade

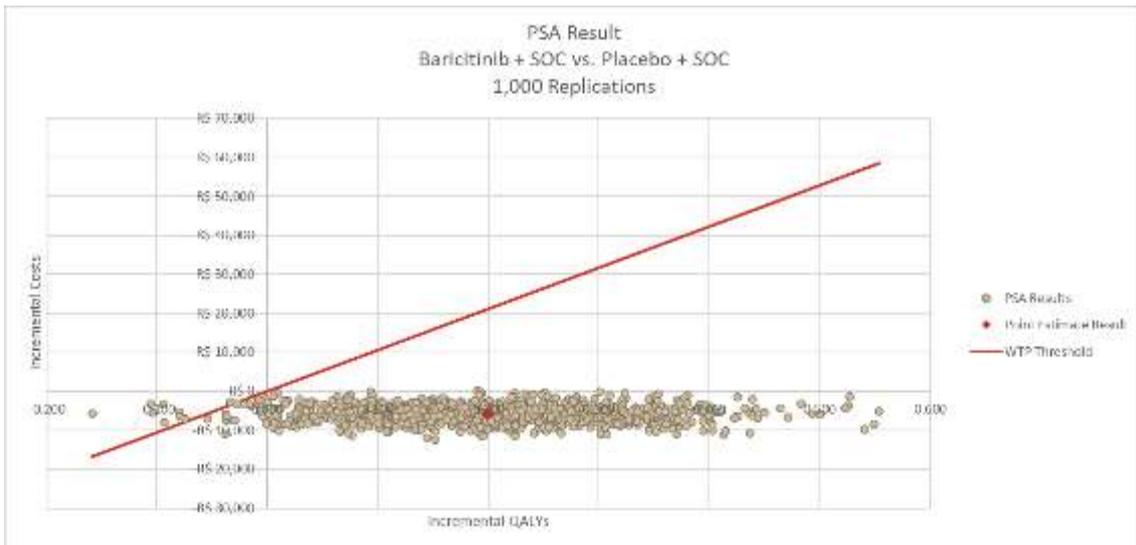
A Figura 15 exibe os resultados da análise de sensibilidade univariada para a população de análise 3 principal. O diagrama de tornado mostra que em todas as análises univariadas o baricitinibe + TP dominou o placebo + TP. O diagrama de tornado também mostra que o tempo geral de recuperação para ambos os braços são os parâmetros mais sensíveis. A probabilidade de progressão para ventilação mecânica, probabilidade de recuperação e o número de dias em ventilação não invasiva e mecânica constituem o resto dos 10 parâmetros mais sensíveis.



TP: Terapia padrão; ICER: Razão de custo-efetividade incremental.

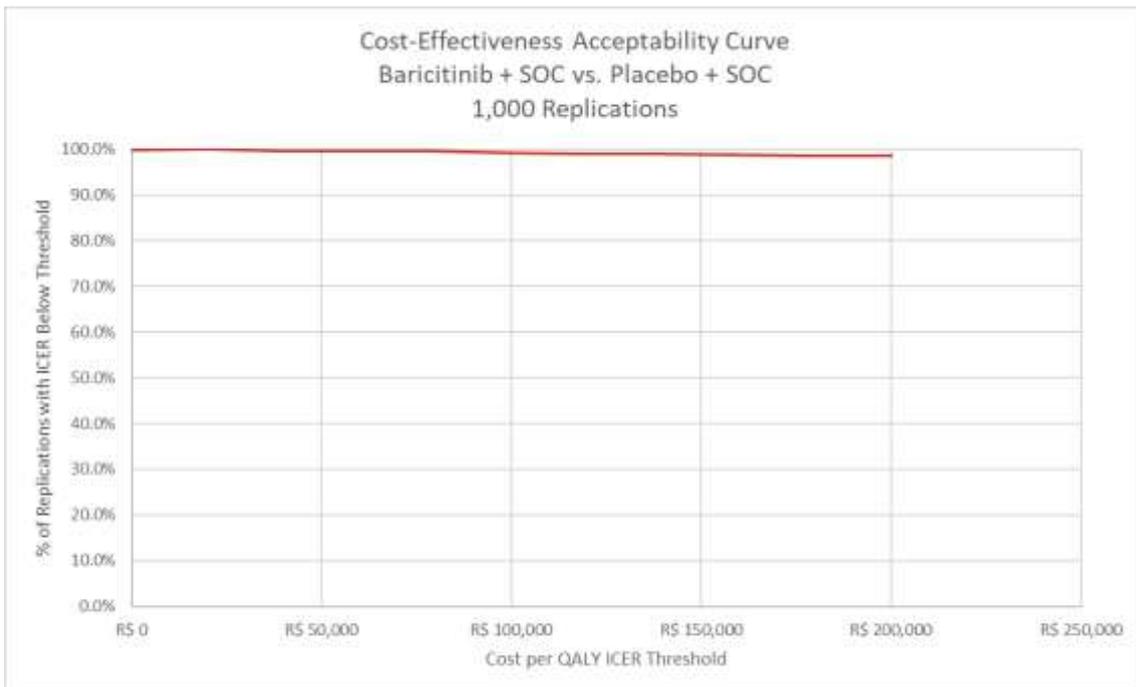
Figura 15. Análise de sensibilidade univariada – Análise 3

A Figura 16 e a Figura 17 apresentam os resultados da análise de sensibilidade probabilística. A Figura 16 representa os custos incrementais e QALYS incrementais de cada uma das 1.000 iterações. Essa análise mostra que quase todas as iterações resultaram em um ICER abaixo do limite de disposição a pagar de R\$ 105.516 por QALY. A Figura 17 representa a curva de aceitabilidade de custo-efetividade que mostra a porcentagem das iterações em que o baricitinibe + TP foi efetivo em termos de custo por QALY com limites de ICER de até R\$ 200.000. A Tabela 38 mostra a porcentagem de iterações que produziram um resultado em cada um dos 4 quadrantes do gráfico na Figura 16.



SOC: Padrão de tratamento (TP); QALY: Anos de vida salvos ajustados pela qualidade

Figura 16. Análise de sensibilidade probabilística – Análise 3.



SOC: Padrão de tratamento (TP); QALY: Anos de vida salvos ajustados pela qualidade; ICER: Razão de custo-efetividade incremental.

Figura 17. Curva de aceitabilidade – Análise 3.

Tabela 38. Resultados da análise de sensibilidade por quadrante.

Quadrante	Percentual
Quadrante 1 (Maior custo e maior efetividade)	0,1%
Quadrante 2 (Maior custo e menor efetividade)	0,0%
Quadrante 3 (Menor custo e menor efetividade)	2,8%
Quadrante 4 (Menor custo e maior efetividade)	97,1%

4.15 Resultados Análise 4

Esta análise tem uma população de pacientes em nível 5 (oxigênio suplementar) ou nível 6 (ventilação não invasiva) na admissão. Aplicou-se apenas a eficácia de mortalidade de COV-BARRIER para baricitinibe + TP. Esta análise assume que os braços placebo + TP e baricitinibe + TP têm a mesma incidência de progressão que os dois braços do estudo ACTT-2. Esta análise utiliza o valor de R\$ 27,22 (desonerado de ICMS/PIS/COFINS) por comprimido de baricitinibe 4mg que é o preço atual contratado pelo MS para indicação de AR. Esta análise utiliza os custos hospitalares por dia do estudo do mundo real do HCFMUSP no Brasil. Esta análise não inclui os custos aplicados após a alta hospitalar dos pacientes.

4.15.1 Custo-efetividade

Esta seção exibe os resultados da análise principal 4. A Tabela 39 apresenta os resultados de custo-efetividade, enquanto a

Tabela 40 e a Tabela 41 fornecem a divisão dos componentes de custo e componentes de QALY. A Tabela 42 fornece resultados clínicos incluindo custo por evento evitado. Os resultados do caso base indicam que, usando um horizonte de tempo pós-hospitalização de 5 anos:

- Baricitinibe + TP é dominante contra placebo + TP, mostrando custos totais mais baixos e QALYs totais aumentados e anos de vida (Tabela 39).
- A economia incremental de custos com baricitinibe + TP (

Tabela 40) deve-se à redução nos custos de UTI devido ao menor tempo de ventilação mecânica.

- QALYs incrementais de baricitinibe + TP (Tabela 41) são devidos ao ganho nos QALYs pós-recuperação associados ao aumento da sobrevida.
- Baricitinibe + TP reduziu a mortalidade e reduziu o uso de ventilação mecânica e não invasiva (Tabela 42).

Tabela 39. Análise 4 – Resultados de custo-efetividade.

Parâmetros	Baricitinibe + TP	Placebo + TP	Incremental
Custo total	R\$ 47.971	R\$ 55.257	-R\$ 7.286
QALY total	3,3200	3,1207	0,1993
ICER (R\$/QALY)			Dominante
Anos de vida salvos total	4,0397	3,8015	0,2382
ICER (R\$/Anos de vida salvos)			Dominante

TP: Terapia padrão; QALY: Anos de vida salvos ajustados pela qualidade; ICER: Razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 40. Análise 4 – Decomposição de custos.

Parâmetros	Baricitinibe + TP	Placebo + TP	Incremental
Custo de tratamento	R\$ 261	R\$ 0	R\$ 261
Custo hospitalar com ventilação mecânica	R\$ 10.501	R\$ 19.530	-R\$ 9.029
Custo hospitalar com ventilação não invasiva	R\$ 19.786	R\$ 19.274	R\$ 512
Custo hospitalar com oxigenioterapia	R\$ 17.423	R\$ 16.453	R\$ 970
Custo hospitalar total	R\$ 47.711	R\$ 55.257	-R\$ 7.546
Custo total	R\$ 47.971	R\$ 55.257	-R\$ 7.286

TP: Terapia padrão.

Tabela 41. Análise 4 – Decomposição de QALYs.

Parâmetros	Baricitinibe + TP	Placebo + TP	Incremental
QALY paciente hospitalizado	0,0069	0,0047	0,0025
QALY após recuperação	3,3131	3,1163	0,1968
QALY total	3,3200	3,1207	0,1993
Anos de vida total	4,0397	3,8015	0,2382

TP: Terapia padrão; QALY: Anos de vida ajustados pela qualidade.

Tabela 42. Análise 4 – Resultados clínicos.

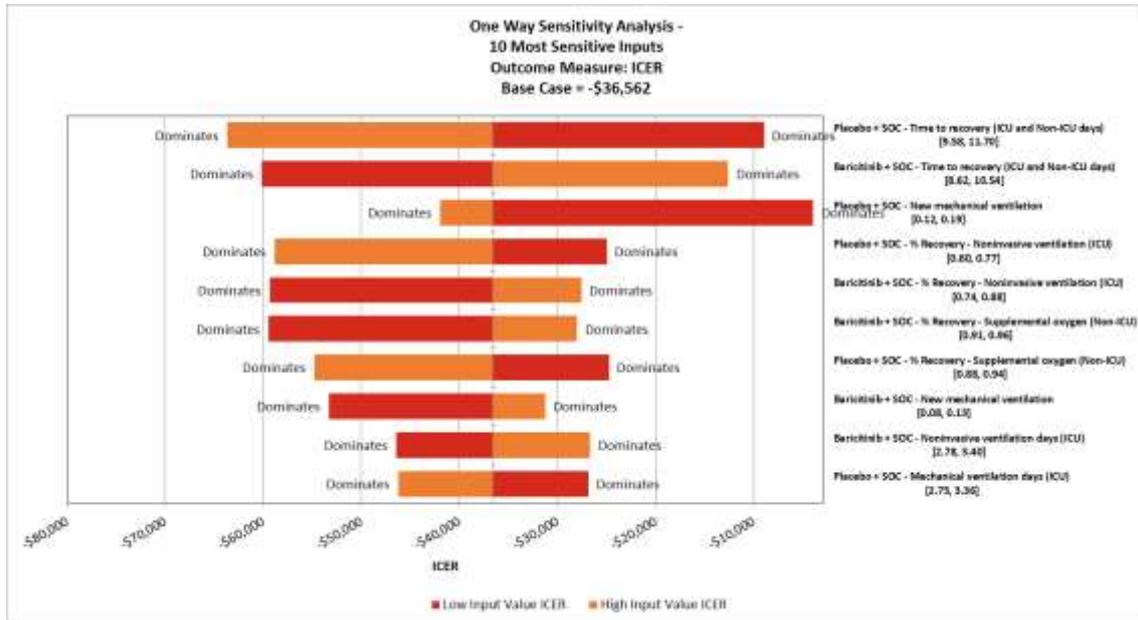
Parâmetros	Baricitinibe + TP (%)	Placebo + TP (%)	Eventos evitados a cada 1.000 pacientes com COVID-19 hospitalizados	Custo incremental por evento evitado
Mortalidade de COVID-19	9,62%	14,99%	54	<i>Cost-saving</i>
Sempre precisando de ventilação mecânica durante hospitalização	11,80%	18,00%	62	<i>Cost-saving</i>
Sempre precisando de ventilação não invasiva durante hospitalização	45,13%	48,74%	36	<i>Cost-saving</i>
Progredindo para ventilação mecânica durante hospitalização	11,80%	18,00%	62	<i>Cost-saving</i>
Progredindo para ventilação não invasiva durante hospitalização	17,33%	20,94%	36	<i>Cost-saving</i>

TP: Terapia padrão.

4.15.2 Análises de sensibilidade

A Figura 18 exibe os resultados da análise de sensibilidade univariada para a população da análise 4 principal. O diagrama de tornado mostra que em todas as análises univariada o baricitinibe + TP dominou o placebo + TP. O diagrama de tornado também mostra que o tempo geral de recuperação para ambos os braços são os parâmetros mais sensíveis. A probabilidade

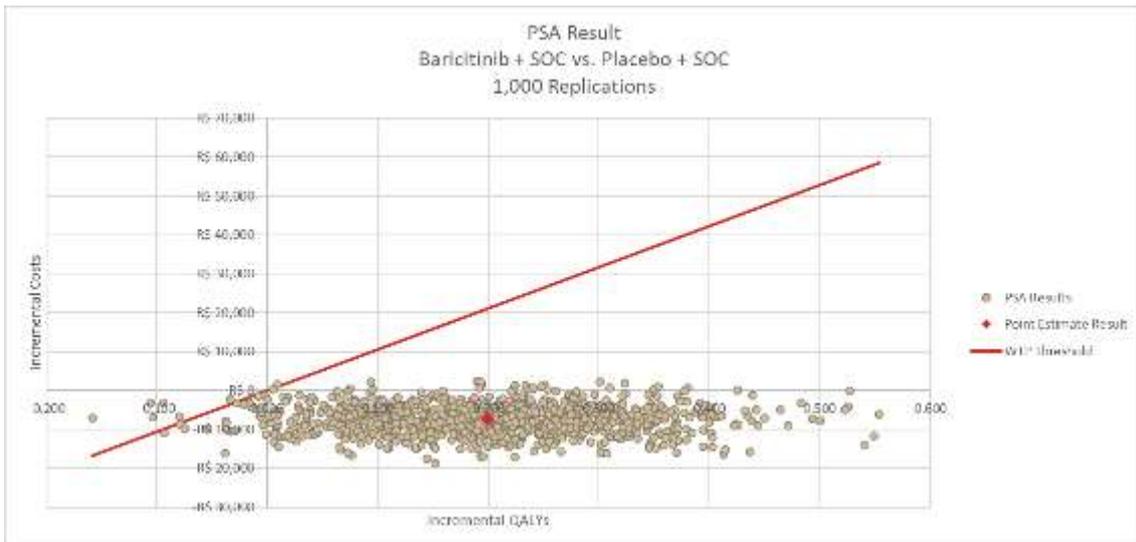
de progressão para ventilação mecânica, probabilidade de recuperação e o número de dias em ventilação não invasiva e mecânica constituem o resto o 10 parâmetros mais sensíveis.



SOC: Padrão de tratamento (TP); ICER: Razão de custo-efetividade incremental.

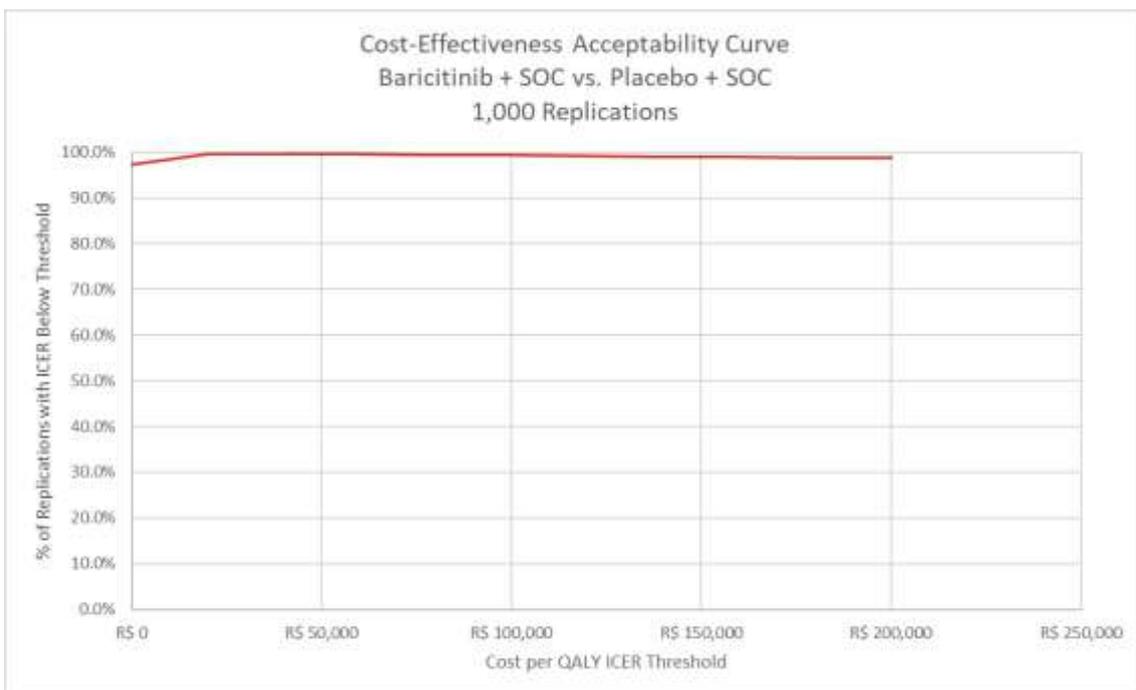
Figura 18. Análise de sensibilidade univariada – Análise 4

A Figura 19 e a Figura 20 apresentam os resultados da análise de sensibilidade probabilística. A Figura 19 representa os custos incrementais e QALYS incrementais de cada uma das 1.000 iterações. Essa análise mostra que quase todas as iterações resultaram em uma RCEI abaixo do limite de disposição a pagar de R\$ 105.516 por QALY. A Figura 20 representa a curva de aceitabilidade de custo-efetividade que mostra a porcentagem das iterações em que o baricitinibe + TP foi efetivo em termos de custo por QALY com limites de ICER de até R\$ 200.000. A Tabela 43 mostra a porcentagem de iterações que produziram um resultado em cada um dos 4 quadrantes do gráfico na Figura 19.



SOC: Padrão de tratamento (TP); QALY: Anos de vida salvos ajustados pela qualidade

Figura 19. Análise de sensibilidade probabilística – Análise 4.



SOC: Padrão de tratamento (TP); QALY: Anos de vida salvos ajustados pela qualidade; ICER: Razão de custo-efetividade incremental.

Figura 20. Curva de aceitabilidade – Análise 4.

Tabela 43. Resultados da análise de sensibilidade por quadrante.

Quadrante	Percentual
Quadrante 1 (Maior custo e maior efetividade)	2,6%
Quadrante 2 (Maior custo e menor efetividade)	0,0%
Quadrante 3 (Menor custo e menor efetividade)	2,8%
Quadrante 4 (Menor custo e maior efetividade)	94,6%

5 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

5.1 Objetivo

A análise de impacto orçamentário (*Budget Impact Model* - BIM) é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade do BIM é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. O BIM permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para esta finalidade.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da inclusão de baricitinibe no tratamento de pacientes adultos com COVID-19, hospitalizados e que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva sob a perspectiva do SUS.

5.2 Comparadores

Atualmente as diretrizes de tratamento para pacientes hospitalizados foi formulada e aprovada, mas aguarda a apreciação do Ministério de Saúde, desta forma, até o momento de elaboração desse dossiê, não há tratamento específico para COVID-19 disponibilizado para a população explorada nesse dossiê. (8,39)

5.3 População elegível

Para estimarmos a população elegível ao uso de baricitinibe, utilizamos como fonte de dados o banco de dados de síndrome respiratória aguda grave (SRAG). (53) Primeiro foi necessário unificarmos a base de 2020 com a base de 2021, vale ressaltar que estamos utilizando as bases com atualização no dia 15/11/2021. Para chegarmos a nossa população de interesse, diversos filtros foram aplicados. Foram selecionados somente pacientes de idade entre 18 e 100 anos. Em seguida aplicou-se o filtro de pacientes que possuem teste PCR positivo para COVID-19 e os que necessitaram ser internados. Para finalizar, aplicou-se o filtro de pacientes pela necessidade do uso do suporte ventilatório, vale ressaltar que foram filtrados somente os pacientes que não necessitaram suporte ventilatório invasivo.

Os dados obtidos podem ser vistos na tabela a seguir.

Tabela 44. Dados históricos SRAG de janeiro de 2020 a outubro de 2021.

Período	Percentual
Janeiro 2020	54
Fevereiro 2020	94
Março 2020	2.241
Abril 2020	13.050
Mai 2020	26.225
Junho 2020	26.971
Julho 2020	32.125
Agosto 2020	26.118
Setembro 2020	19.639
Outubro 2020	15.264
Novembro 2020	22.579
Dezembro 2020	33.329
Janeiro 2021	5.601
Fevereiro 2021	38.735
Março 2021	85.709
Abril 2021	60.279
Mai 2021	60.886
Junho 2021	50.887
Julho 2021	27.299
Agosto 2021	16.972
Setembro 2021	10.107
Outubro 2021	4.962

Para projeção dos pacientes elegíveis, foram selecionados somente os dados de 2021 de modo que refletem os efeitos da cobertura vacinal da população junto às outras medidas de contenção da pandemia aplicadas. A partir do gráfico, calculamos uma curva exponencial com o objetivo de projetarmos os valores para os próximos meses. A equação da curva exponencial obtida foi: $y = 104256e^{-0,029x}$. Pela projeção de valores, em 2025 não haveria casos de pacientes hospitalizados, contudo, considerou-se a premissa de um percentual residual da população que poderia ser internada, ainda sem cobertura vacinal por exemplo, com isso, assumimos que a população elegível para esses anos seria igual a população elegível de 2024. Por fim, subtraímos da população elegível os pacientes com doença renal crônica, para isso consideramos que 5% dos pacientes teriam filtração glomerular menor ou igual a 30ml/min/1,73m². Vale ressaltar que essa subtração foi realizada, devido a recomendação de bula de baricitinibe. (7) Os valores da população elegível podem ser vistos na Tabela 45.

Tabela 45. População elegível por ano.

Parâmetros	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População elegível	23.074	1.478	95	95	95

5.4 Participação de mercado (*Market-share*)

Para o *market-share* do cenário atual, todos os pacientes possuiriam disponível o TP, já para o cenário projetado, baricitinibe iniciaria o primeiro ano com 15% de participação, com um crescimento anual de 15%, chegando em seu quinto ano após incorporação com 75% de participação do mercado. A Tabela 46 apresenta a quantidade de pacientes utilizando cada tratamento, ano a ano.

Tabela 46. Número de pacientes por tratamento ano a ano.

Parâmetros	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Baricitinibe + TP	961	123	12	16	20
Placebo + TP	5.448	287	14	10	7

TP: Terapia padrão.

5.5 Custos

Os custos utilizados na análise de impacto orçamentário são provenientes do modelo de custo-efetividade, dessa forma, teremos 4 cenários de impacto orçamentário assim como no modelo de custo-efetividade.

5.6 Resultados Análise 1 – Cenário base

O impacto orçamentário para a análise 1 pode ser visto na Tabela 47.

Tabela 47. Resultado do impacto orçamentário – análise 1 (R\$).

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual	1.000.464.962	64.085.628	4.105.059	4.105.059	4.105.059	1.076.865.768
Cenário projetado	1.001.766.335	64.252.349	4.121.078	4.126.418	4.131.758	1.078.397.938
Incremental	1.301.373	166.721	16.019	21.359	26.699	1.532.171

O impacto orçamentário da análise 1 mostra que a incorporação de baricitinibe ao SUS estaria relacionada com um incremento de custos para o sistema. É previsto para o primeiro ano após incorporação um incremento de aproximadamente R\$1,30 milhões e um total em cinco anos de aproximadamente R\$ 1,53 milhões.

5.7 Resultados Análise 2 – Cenário base

O impacto orçamentário para a análise 2 pode ser visto na Tabela 48.

Tabela 48. Resultado do impacto orçamentário – análise 2 (R\$).

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual	1.654.335.579	105.969.863	6.787.989	6.787.989	6.787.989	1.780.669.410
Cenário projetado	1.655.633.491	106.136.141	6.803.966	6.809.291	6.814.617	1.782.197.506
Incremental	1.297.912	166.278	15.977	21.302	26.628	1.528.096

O impacto orçamentário da análise 2 mostra que a incorporação de baricitinibe ao SUS estaria relacionada com um incremento de custos para o sistema. É previsto para o primeiro ano após incorporação um incremento de aproximadamente R\$ 1,29 milhões e um total em cinco anos de aproximadamente R\$ 1,52 milhões.

5.8 Resultados Análise 3 – Cenário alternativo

O impacto orçamentário para a análise 3 pode ser visto na Tabela 49.

Tabela 49. Resultado do impacto orçamentário – análise 3 (R\$).

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual	770.717.283	49.368.947	3.162.370	3.162.370	3.162.370	829.573.338
Cenário projetado	750.950.953	46.836.649	2.919.057	2.837.953	2.756.848	806.301.459
Incremental	-19.766.330	-2.532.298	-243.313	-324.417	-405.521	-23.271.879

O impacto orçamentário da análise 3 mostra que a incorporação de baricitinibe ao SUS estaria relacionada com uma economia de recursos para o sistema. É previsto para o primeiro ano após incorporação uma economia de aproximadamente R\$ 19,76 milhões e um total em cinco anos de aproximadamente R\$ 23,27 milhões.

5.9 Resultados Análise 4 – Cenário alternativo

O impacto orçamentário para a análise 2 pode ser visto na Tabela 50.

Tabela 50. Resultado do impacto orçamentário – análise 4 (R\$).

Cenários	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Cenário atual	1.274.999.248	81.671.154	5.231.515	5.231.515	5.231.515	1.372.364.947
Cenário projetado	1.249.781.689	78.440.490	4.921.100	4.817.629	4.714.157	1.342.675.066
Incremental	-25.217.559	-3.230.664	-310.414	-413.886	-517.357	-29.689.881

O impacto orçamentário da análise 3 mostra que a incorporação de baricitinibe ao SUS estaria relacionada com uma economia de recursos para o sistema. É previsto para o primeiro ano após incorporação uma economia de aproximadamente R\$ 25,21 milhões e um total em cinco anos de aproximadamente R\$ 29,68 milhões.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de baricitinibe em monoterapia ou associado à terapia padrão no tratamento de pacientes adultos com COVID-19, hospitalizados e que necessitam de suplementação e oxigênio. Foi identificado um ECR, o estudo, COV-BARRIER que comparou baricitinibe + TP ao placebo + TP. (21)

Conforme mencionado anteriormente, a proposição de baricitinibe para o tratamento de pacientes com COVID-19 surgiu em fevereiro de 2019 após uma plataforma de inteligência artificial do Reino Unido identificá-lo como intervenção potencial por seu mecanismo de ação. (9,16,17) A partir daí, essa hipótese foi validada *in vitro* (17) e, em seguida, foram desenvolvidos os ECRs duplo-cegos ACTT-2 (19) e CoV-BARRIER (54). É importante destacar que a literatura aponta que a desregulação da resposta imune é capaz de promover tanto dano quanto um micro-organismo, e que isso torna-se de alta relevância no contexto do COVID-19 e, por isso, fármacos capazes de atuar através da modulação do sistema imune, como baricitinibe, apresentam-se como uma estratégia terapêutica interessante para o manejo da doença. (55)

No ECR COV-BARRIER (21), o uso de baricitinibe + TP levou a redução significativa da mortalidade em 28 dias de pacientes hospitalizados com COVID-19 quando comparados ao uso de TP em monoterapia (risco de morte 43% menor). De fato, a mortalidade em 28 dias foi de 8,1% no grupo baricitinibe + TP e de 13,1% no grupo comparador. Ainda, em 14 dias, a chance de melhora clínica global na NIAIS-OS foi 1,28 vezes maior com baricitinibe + TP que com placebo + TP. Em termos de segurança, observou-se um perfil similar da intervenção ao comparador de um modo geral, mas com menor proporção de pacientes com EAs graves no grupo baricitinibe + TP (14,7%) que no grupo placebo + TP (18,0%). (21) Destaca-se que a similaridade em termos de segurança entre baricitinibe + TP e placebo + TP é um dos principais pontos fortes do uso de baricitinibe, principalmente quando se considera que a ocorrência de infecções, EAs tromboembólicas e EAs cardiovasculares maiores foram similares entre os grupos.

Após publicação do estudo COV BARRIER no *The Lancet*, os renomados pesquisadores André Kalil e Justin Stebbing, comentaram em uma nota publicada no mesmo periódico, que os benefícios clínicos e redução significativa na mortalidade, bem como a ausência de preocupações de segurança encontrado por ambos os estudos COV-BARRIER e ACTT-2, colocam o baricitinibe entre os poucos tratamentos comprovados de escolha para pacientes hospitalizados com COVID-19. (55) Destaca-se que, mesmo antes desta publicação, os dados

preliminares do estudo COV-BARRIER (20), divulgados como *preprint*, já foram imediatamente considerados relevantes como evidência para apoiar, por exemplo, a recomendação do uso de baricitinibe em combinação com dexametasona (TP) ou com dexametasona + rendesivir no tratamento de pacientes com COVID-19 hospitalizados em oxigênio de alto fluxo ou ventilação não invasiva pelo *National Institutes of Health* dos Estados Unidos (22) e pelo *Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19* (23).

Destaca-se que o estudo ACTT-2 (incluído como evidência adicional) atuou como uma ponte ao desenvolvimento de novos estudos de baricitinibe no tratamento de COVID-19, uma vez que foi o primeiro estudo conduzido após esse fármaco ter sido identificado como potencial terapia para o tratamento de pacientes com COVID-19 hospitalizados pelo seu mecanismo de ação. (9,16) Assim, após o ACTT-2, outros estudos que avaliaram baricitinibe foram desenvolvidos, dentre os quais encontra-se o estudo COV-BARRIER (20).

O principal achado das análises de custo-efetividade desenvolvidas é que o uso de baricitinibe para o tratamento de adultos hospitalizados com COVID-19 é custo-efetivo em comparação com TP. Nas análises principais 1 e 2, o tratamento com baricitinibe + TP resultou em um ICER por QALY vs. placebo + TP abaixo do limite de R\$ 105.516. Já nas análises de cenário 3 e 4, o tratamento com baricitinibe resultou em uma economia de custos em comparação com placebo + TP.

Os impactos orçamentários construídos demonstram que para as análises 1 e 2, a incorporação de baricitinibe estaria relacionada a um incremento de custos para o sistema, entretanto, para as análises 3 e 4, a incorporação estaria relacionada a uma economia de recursos para o SUS. No pior cenário haveria um incremento acumulado em 5 anos de aproximadamente de R\$ 1,53 milhões e no melhor cenário haveria uma economia acumulada em 5 anos de aproximadamente de R\$ 29,68 milhões.

Isto posto, solicitamos através deste a incorporação de baricitinibe ao sistema público de saúde para tratamento de pacientes adultos com COVID-19, hospitalizados e que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministérios da Saúde. COVID-19 - Painel Coronavírus [Internet]. 2021. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>
2. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med*. 2021 Apr;9(4):407–18.
3. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação - Banlanivimabe/etesevimabe para pacientes adultos de alto risco infectados por SARS-CoV-2. 2021. p. 52.
4. Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 — The Search for Effective Therapy. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1851–2.
5. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA). Consultas - Detalhe do Produto: Olumiant [Internet]. 2021. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351052927201722/?nomeProduto=OLUMIANT>
6. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria Conjunta nº 5, de 16 de março de 2020: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide e Artrite Idiopática Juvenil. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 9 p.
7. Eli Lilly do Brasil Ltda. OLUMIANT® (baricitinibe) [Bula]. 2021. p. 31.
8. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação - Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso. 2021. p. 113.
9. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Alerta: monitoramento do horizonte tecnológico. Baricitinibe para o tratamento da COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 47 p.
10. Pan American Health Organization (PAHO). Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review. 2021. p. 402.

11. Kmietowicz Z. Covid-19: WHO recommends baricitinib and sotrovimab to treat patients. *BMJ*. 2022 Jan 13;o97.
12. Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis*. 2020 Nov 18;7(4):365–72.
13. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Rendesivir para tratamento de pacientes com Covid-19 hospitalizados com pneumonia e necessidade de suplementação de oxigênio: relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 59 p.
14. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions [Internet]. 2021. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html#anchor_1632158885160
15. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Dashboard Rede Genômica - Vigilância genômica do SARS-CoV-2 no Brasil [Internet]. 2021. Available from: <http://www.genomahcov.fiocruz.br/dashboard/>
16. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020 Feb;395(10223):e30–1.
17. Stebbing J, Krishnan V, Bono S, Ottaviani S, Casalini G, Richardson PJ, et al. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Mol Med*. 2020 Aug 7;12(8).
18. Spinelli FR, Conti F, Gadina M. HiJAKing SARS-CoV-2? The potential role of JAK inhibitors in the management of COVID-19. *Sci Immunol*. 2020 May 8;5(47):eabc5367.
19. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):795–807.
20. Marconi VC, Ramanan A V, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalized Adults with COVID-19. *medRxiv*. 2021 Jan 1;2021.04.30.21255934.

21. Marconi VC, Ramanan A V, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Sep;
22. U.S. National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. NIH Covid-19 Treatment Guidelines. NIH; 2021. 354 p.
23. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 - v41.2. 2021.
24. Lin Z, Niu J, Xu Y, Qin L, Ding J, Zhou L. Clinical efficacy and adverse events of baricitinib treatment for coronavirus disease-2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021 Dec 13;
25. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Baricitinib (Olumiant) - Approval. 2021. p. 9.
26. European Medicines Agency (EMA). EMA starts evaluating use of Olumiant in hospitalised COVID-19 patients requiring supplemental oxygen [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-evaluating-use-olumiant-hospitalised-covid-19-patients-requiring-supplemental-oxygen>
27. Ministério da Saúde (Brasil). Contrato nº 189/2021: Termo de contrato que firmam entre si a União, por intermédio do Departamento de logística em saúde - Dlog da Secretaria Executiva - SE do Ministério da Saúde – MS e a empresa Eli Lilly Do Brasil Ltda. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 8 p.
28. World Health Organization (WHO). Clinical management Clinical management: Living guidance COVID-19. World Health Organization. WHO Press; 2021. 81 p.
29. Bhimraj A, Morgan R, Shumaker A, Lavergne V, Baden L, Cheng V, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Version 4.4.1. Infectious Diseases Society of America. 2021. 173 p.
30. Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda. Veklury (remdesivir) [Bula digital]. 2021;17.
31. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;385:406–15.

32. Agarwal A, Rochweg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020 Sep 4;m3379.
33. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
34. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.o Development Group. 2019. 68 p.
35. Grade Working Group. Home. 2022.
36. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813–26.
37. Pérez-Alba E, Nuzzolo-Shihadeh L, Aguirre-García GM, Espinosa-Mora J, Lecona-Garcia JD, Flores-Pérez RO, et al. Baricitinib plus dexamethasone compared to dexamethasone for the treatment of severe COVID-19 pneumonia: A retrospective analysis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021 Oct;54(5):787–93.
38. Ohsfeldt R, Kelton K, Klein T, Belger M, Mc Collam PL, Spiro T, et al. Cost-Effectiveness of Baricitinib Compared With Standard of Care: A Modeling Study in Hospitalized Patients With COVID-19 in the United States. *Clin Ther*. 2021 Nov;43(11):1877–1893.e4.
39. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Tecnologias e Diretrizes para tratamento e prevenção da Covid-19 [Internet]. 2021. Available from: <http://conitec.gov.br/tecnologias-e-diretrizes-para-tratamento-e-prevencao-da-covid-19>
40. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Teccnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
41. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 30]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

42. Miethke-Morais A, Cassenote A, Piva H, Tokunaga E, Cobello V, Gonçalves F, et al. Unraveling COVID-19-related hospital costs: The impact of clinical and demographic conditions. medRxiv. 2020. p. 26.
43. Valor Econômico. PIB per capita recua 4,8% em 2020 e tem menor nível da série do IBGE [Internet]. 2021. Available from: <https://valor.globo.com/brasil/noticia/2021/03/03/pib-per-capita-recua-48percent-em-2020-e-tem-menor-taxa-da-serie-do-ibge.ghtml>
44. Boudreau DM, Malone DC, Raebel MA, Fishman PA, Nichols GA, Feldstein AC, et al. Health care utilization and costs by metabolic syndrome risk factors. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009;7(4):305–13.
45. Vetter ML, Wadden TA, Lavenberg J, Reneé H, Volger S, Perez JL, et al. Relation of Health-Related Quality of Life to Metabolic Syndrome, Obesity, Depression, and Comorbid Illnesses. *Int J Obes*. 2012;35(8):1087–94.
46. Vetter ML, Wadden TA, Lavenberg J, Moore RH, Volger S, Perez JL, et al. Erratum: Relation of health-related quality of life to metabolic syndrome, obesity, depression, and comorbid illness (*International Journal of Obesity* (2011) 35 (1087-1094) DOI: 10.1038/ijo.2010.230). *Int J Obes*. Nature Publishing Group; 2012;36(2):325–6.
47. Ford ES. Risks for All-Cause Mortality , Cardiovascular Disease, and Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1769–78.
48. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Adaptive COVID-19 treatment trial (ACTT-2). [Internet]. *Clinical Trials* NCT04401579. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04401579>
49. Institute for Clinical and Economic Review, Campbell JD, Whittington MD, Rind D, Pearson S. Alternative Pricing Models for Remdesivir and Other Potential Treatments for COVID-19 Institute for Clinical and Economic Review: Updated Report. Institute for Clinical and Economic Review. Institute for Clinical and Economic Review; 2020. 18 p.
50. Sullivan P, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D Index Scores for Chronic Conditions in the United States. *Med Decis Making*. 2006;26(4):410–20.
51. Smith KJ, Roberts MS. Cost-effectiveness of newer treatment strategies for influenza. *Am J Med*. 2002;113(4):300–7.

52. Barbut F, Galperine T, Vanhems P, Le Monnier A, Durand-Gasselín B, Canis F, et al. Quality of life and utility decrement associated with Clostridium difficile infection in a French hospital setting. Health Qual Life Outcomes. Health and Quality of Life Outcomes; 2019;17(1):1–7.
53. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SRAG 2021 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave - incluindo dados da COVID-19 [Internet]. OpenDataSUS. 2021 [cited 2021 Jul 13]. Available from: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2021>
54. Gianola S, Jesus TS, Bargerí S, Castellini G. Characteristics of academic publications, preprints, and registered clinical trials on the COVID-19 pandemic. Mathes T, editor. PLoS One. 2020 Oct 6;15(10):e0240123.
55. Kalil AC, Stebbing J. Baricitinib: the first immunomodulatory treatment to reduce COVID-19 mortality in a placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2021 Sep;
56. Silva EN, Galvão TF, Gomes M, Tolentino M. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Rev Panam Salud Pública. 2014;35(3):219–27.
57. Alunno A, Najm A, Mariette X, De Marco G, Emmel J, Mason L, et al. Immunomodulatory therapies for SARS-CoV-2 infection: a systematic literature review to inform EULAR points to consider. Ann Rheum Dis. 2021 Jun;80(6):803–15.

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO OLUMIANT®

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - Suplemento

ISSN 1677-7042

Nº 226, segunda-feira, 26 de novembro de 2018

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.222, DE 23 DE NOVEMBRO DE 2018

O Gerente-Geral Substituto de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria nº 390, de 23 de março de 2018, aliado ao disposto no art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Deferir as petições de registro de medicamento novo, conforme anexo.

Art. 2º Mais informações devem ser consultadas no site da Anvisa - www.anvisa.gov.br;

Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

RAPHAEL SANCHES PEREIRA

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ
PRINCIPIO ATIVO
NOME DO MEDICAMENTO NUMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO
ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE
NUMERO DE REGISTRO VALIDADE
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO
COMPLEMENTO DE NOME

ELI LILLY DO BRASIL LTDA 43940618000144

BARICITINIBE

Olumiant 25351.052927/2017-22 11/2023

MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO ELETRÔNICO DE MEDICAMENTO NOVO 0157817/17-2

1.1260.0198.001-2 24 Meses

2 MG COM REV CT BL AL AL X 15

1.1260.0198.002-0 24 Meses

2 MG COM REV CT BL AL AL X 30

1.1260.0198.003-9 24 Meses

4 MG COM REV CT BL AL AL X 15

1.1260.0198.004-7 24 Meses

4 MG COM REV CT BL AL AL X 30

ANEXO 2. PREÇO CMED – OLUMIANT®

PMVG com ICMS 18% - Baricitinibe 2 mg = R\$ 2.428,05 caixa com 30 comprimidos

PMVG com ICMS 18% - Baricitinibe 4 mg = R\$ 3.842,57 caixa com 30 comprimidos

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

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

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

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A análise de risco de viés de ECRs utilizou a ferramenta RoB 2.0 (34), que, conforme apresentado na Figura 21, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

O estudo COV-BARRIER (20) apresentou risco de viés global baixo para todos os desfechos avaliados.



Figura 21. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*. RoB2 Development Group, 2019. (34)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de avaliações econômicas.

Ohsfeldt, 2021	
a. Delineamento do estudo	
1. A pergunta do estudo foi feita de forma adequada, clara e passível de ser respondida?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
2. A população-alvo do estudo foi descrita de forma clara?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
3. As principais alternativas foram incluídas no estudo, bem como foi fornecida uma descrição abrangente das alternativas analisadas?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro

4. O horizonte temporal do modelo foi longo o suficiente para refletir as principais diferenças - de custo e de desfecho em saúde - entre as estratégias analisadas?	(x) Sim () Não () Não está claro
5. A perspectiva do estudo foi informada?	(x) Sim () Não () Não está claro
6. O estudo analisa tanto custos quanto desfechos em saúde?	(x) Sim () Não () Não está claro
7. O tipo de avaliação econômica foi informado?	(x) Sim () Não () Não está claro
b. Mensuração dos desfechos em saúde e dos custos	
Desfechos em saúde	
8. As medidas de desfecho em saúde foram descritas de forma clara e são pertinentes à pergunta do estudo?	(x) Sim () Não () Não está claro
9. As fontes das estimativas dos desfechos em saúde foram descritas e justificadas e estão em consonância com a população alvo?	(x) Sim () Não () Não está claro
10. Foram utilizados métodos e suposições para extrapolar resultados de curto prazo em resultados finais (de médio ou longo prazos), sendo eles descritos e justificados?	() Sim (x) Não () Não está claro () Não aplicável
11. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de ensaio clínico, o protocolo de pesquisa reflete o que ocorreria regularmente na prática clínica?	() Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável
12. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de revisão sistemática, a qualidade da evidência foi informada?	() Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável
13. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de estudos observacionais ou de suposições, o uso dessas informações deveu-se pela ausência de evidência de melhor qualidade?	() Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável
Custos	
14. Os custos foram descritos de forma clara?	(x) Sim () Não () Não está claro
15. A mensuração dos custos está de acordo com a perspectiva adotada no estudo?	(x) Sim () Não () Não está claro
16. O método adotado para apuração dos custos foi descrito e adequado?	(x) Sim () Não () Não está claro

17. Houve informação sobre a moeda e o período em que os custos foram coletados?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
18. Se os custos foram coletados em diferentes períodos, houve ajuste pela inflação?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro
19. Custos e desfechos futuros foram ajustados pela mesma taxa de desconto, e esta foi adequada?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input checked="" type="checkbox"/> Não aplicável

c. Análise e interpretação dos resultados

Modelo analítico

20. Foi utilizado um modelo analítico e este é adequado aos objetivos propostos no estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável
21. Os estados de saúde representados no modelo analítico refletem o processo biológico da doença e as consequências do uso das tecnologias em investigação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro <input type="checkbox"/> Não aplicável
22. A incerteza metodológica foi contornada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
23. A incerteza estrutural foi contornada?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro
24. A incerteza quanto à heterogeneidade foi contornada?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
25. A incerteza quanto aos parâmetros foi contornada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro

Resultados

26. A apresentação dos resultados do estudo foi baseada em algum tipo de razão entre custos e desfechos em saúde?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
27. A discussão dos resultados do estudo foi ampla o suficiente, incluindo os principais aspectos relevantes aos pacientes e ao tomador de decisão?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
28. Houve informação sobre a consistência interna do modelo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
29. Houve informação sobre a consistência externa do modelo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro

d. Informações gerais

30. A fonte de financiamento do estudo foi descrita de forma adequada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
31. Os autores declararam seus potenciais conflitos de interesse?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não está claro
32. O estudo foi aprovado por alguma instituição habilitada em ética em pesquisa?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não está claro

Fonte: Silva *et al.*, 2014. (56)

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

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

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

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Alunno <i>et al.</i>	2021	(57)	Sem comparação indireta com outros tratamentos. Apresenta dados apenas do estudo ACTT-2 (19) que foi incluído na íntegra.
2. Kalil <i>et al.</i>	2021	(19)	Comparador (rendesivir) não está de acordo com a PICO.
3. Pérez-Alba <i>et al.</i>	2021	(37)	Estudo observacional.

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Mortalidade							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Progressão							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Melhora do status clínico							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Duração da hospitalização							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
Segurança							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA

a. IC 95% que compreende efeito nulo e efeito de risco ou benefício.

ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

AUTORES

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.

- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome: Laura Murta Amaral	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com	Sim <input type="checkbox"/>

interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Não <input checked="" type="checkbox"/>
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.

- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

13/01/2022

Gabriel Leonel Marasco

Nome: Gabriel Leonel Marasco	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que	Sim <input type="checkbox"/>

possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>

10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

13/01/2022

Gabriel L. Manasco.

Nome: Leticia Lucia dos Santos Dias	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento	Sim <input type="checkbox"/>

benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Não <input checked="" type="checkbox"/>
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

13/01/2022

Letícia Ducia dos Santos Dias

Nome: Camila Pepe Ribeiro de Souza	
Instituição: Origin Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

124

CONFIDENCIAL

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

<p>3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>
<p>9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input checked="" type="checkbox"/></p>

10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não

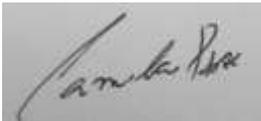
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

13/01/2022



REVISORES

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome:Clique ou toque aqui para inserir o texto.
Instituição:Clique ou toque aqui para inserir o texto.

<p>1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input type="checkbox"/></p>
<p>2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input type="checkbox"/></p>
<p>3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input type="checkbox"/></p>
<p>4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input type="checkbox"/></p>
<p>5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input type="checkbox"/></p>
<p>6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input type="checkbox"/></p>
<p>7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?</p>	<p>Sim <input type="checkbox"/></p> <p>Não <input type="checkbox"/></p>

8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.

- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Clique ou toque aqui para inserir o texto.
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R:Clique ou toque aqui para inserir o texto.

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.

- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

Clique ou toque aqui para inserir uma data.



Assinatura