

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Outubro de 2020

Upadacitinibe para o tratamento de
pacientes adultos com artrite reumatoide
ativa moderada a grave

Brasília – DF

2020

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

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

Análise Crítica

Projeto PROADI-SUS – Hospital Moinhos de Vento (HMV)

Luciane Kopittke – consultora externa

Ana Flávia Barros da Silva Lima - Hospital Moinhos de Vento (HMV)

Luciane Nascimento Cruz - Hospital Moinhos de Vento (HMV)

Mirian Cohen - Hospital Moinhos de Vento (HMV)

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT)

Thais Conceição Borges - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE

Revisão

Nayara Castelano Brito – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com

os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem metanálise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-Científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Comparativo entre o preço proposto para incorporação de upadacitinibe e o PMVG disponibilizado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)	24
Tabela 2: Pergunta estruturada (PICO) elaborada pelo demandante para busca e seleção de evidências. reproduzido a partir de AbbVie Farmacêutica LTDA.	26
Tabela 3: Eficácia comparativa de inibidores de JAK para artrite reumatóide moderada a grave. Elaboração própria, a partir de POPE (2020) (28).....	35
Tabela 4: revisão sistemática e meta-análise do risco de infecção com inibidores de JAK de pequenas moléculas na artrite reumatóide. Elaboração própria, a partir de Bechman (2019) (34).....	35
Tabela 5: Eficácia e segurança relativas de tofacitinibe, baricitinibe, upadacitinibe e filgotinibe em comparação com adalimumabe em pacientes com artrite reumatóide ativa. Elaboração própria a partir de Lee (2020) (29).	35
Tabela 6: Comparação da eficácia e segurança de tofacitinibe e upadacitinibe em pacientes com artrite reumatóide ativa. Elaboração própria a partir de Song (2019) (30).....	35
Tabela 7: Impacto dos inibidores da Janus quinase no risco de eventos cardiovasculares em pacientes com artrite reumatoide. Elaboração própria a partir de Xie (2019) (33).....	36
Tabela 8: Unidade, posologia e número de unidades por dose para cada tratamento.	39
Tabela 9: Quantidade de doses no primeiro ano e no ano de manutenção para cada tratamento.	40
Tabela 10: Custos anuais para o primeiro ano, para o ano de manutenção e o acumulado para cada tratamento	41
Tabela 11: Número de pacientes por tratamento identificados no DATASUS de 2016 até 2019.	43
Tabela 12: Market-share dos tratamentos no SUS em 2019.	43
Tabela 13: Market-share ao longo do horizonte temporal no cenário base com baricitinibe e sem upadacitinibe.	44
Tabela 14: Market-share ao longo do horizonte temporal no Cenário Projetado 1.	44
Tabela 15: Market-share ao longo do horizonte temporal no Cenário Projetado 2 – alternativo.....	45
Tabela 16: Número de pacientes elegíveis por tratamento no Cenário Projetado 1.	46
Tabela 17: Impacto orçamentário no Cenário Base e Cenário Projetado 1	46
Tabela 18: Número de pacientes elegíveis por tratamento no Cenário Projetado 2.	47
Tabela 19: Impacto orçamentário no Cenário Base e Cenário Projetado 2	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	19
Quadro 2: Características do estudo de custo-minimização elaborado pelo demandante para a comparação entre upadacitinibe e baracitinibe.....	37
Quadro 3 - Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos.....	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma da revisão sistemática.	28
Figura 2: Gráfico Tornado para OWSA (comparação upadacitinibe vs baricitinibe)	42
Figura 3: Resultados OWSTA (TOP 10 VARIÁVEIS)	48
Figura 4: Resultados OWSTA (TOP 10 VARIÁVEIS)	48

Sumário

1. APRESENTAÇÃO	8
2. CONFLITOS DE INTERESSE	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. INTRODUÇÃO.....	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	12
4.2 Tratamento recomendado	15
4.2.1 <i>Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs):</i>	15
4.2.2 <i>Glicocorticoides:</i>	16
4.2.3 <i>Medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs):</i>	16
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	19
5.1 Preço proposto para incorporação	23
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	26
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	26
6.2 Avaliação crítica da demanda.....	29
6.3 Evidência Clínica.....	29
6.3.1 Perfil de Eficácia:	30
6.4 Remissão Clínica.....	31
6.5 Perfil de Segurança.....	32
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	37
7.2 Avaliação econômica	37
7.3 Impacto orçamentário	42
7.4 Resultados	45
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	49
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	50
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
11. REFERÊNCIAS	54
ANEXOS.....	57
ANEXO 1: Estratégias de busca para cada base de dados utilizadas pelo demandante.	57
ANEXO 2: Características dos estudos incluídos.....	58
ANEXO 3: Características dos estudos excluídos pelo demandante	59

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 19/06/2020 pela ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do upadacitinibe (RINVOQ®), para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais tratamentos prévios com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (csDMARD) ou biológicos (bDMARD), visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam que não possuem conflito de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: upadacitinibe (RINVOQ®)

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

Demandante: ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA

Contexto: A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória de natureza imunomediada, sistêmica, crônica e progressiva, sendo associada a importante impacto socioeconômico e carga relevante para os pacientes e para a sociedade. Embora a meta de tratamento da AR seja o alcance da remissão clínica sustentada (ou alternativamente, a baixa atividade da doença), existe uma proporção considerável de pacientes que não atingem tal resposta com os tratamentos disponíveis e que continuam a lidar com os impactos da doença ativa em suas vidas. Por fim, deve-se considerar que a AR é uma doença complexa e heterogênea, cujo controle requer ampla oferta de opções terapêuticas, com mecanismos de ação diversos, a fim de garantir alternativas efetivas para todos os pacientes. Neste cenário, os inibidores de Janus Quinases (JAK), que agem especificamente na via de sinalização intracelular JAK/STAT, como o upadacitinibe, têm sido propostos como alternativas efetivas às terapias biológicas já existentes. A via de sinalização JAK/STAT constitui um sistema complexo envolvido na imunorregulação e transdução de citocinas chaves envolvidas na imunopatogênese da artrite reumatoide.

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

Evidências científicas: Ao todo foram incluídas seis RS e dois registros referentes a um ECR de fase 3. O ECR incluído, SELECT-COMPARE, foi um estudo duplo-cego, multicêntrico que avaliou a eficácia e segurança de upadacitinibe comparado com adalimumabe ou placebo, em tratamento concomitante com MTX, em pacientes com AR sem resposta ao tratamento anterior com MTX. Os resultados encontrados destacam benefícios clínicos associados a um bom perfil de segurança nos pacientes tratados com upadacitinibe. Além disso, foram incorporados como evidência adicional outros estudos do programa de desenvolvimento clínico do upadacitinibe (vs. placebo ou vs. MTX), os quais reforçam as evidências de eficácia e de segurança do upadacitinibe, em monoterapia ou em combinação com csDMARDs, na população com falha aos tratamentos prévios de primeira linha com csDMARDs. Upadacitinibe mostrou benefícios significativos em desfechos reportados pelos pacientes que impactam diretamente na percepção destes sobre o tratamento da doença, por exemplo, melhoras significativas na incapacidade física mensurada pelo HAQ-DI,

na dor, na fadiga, na rigidez matinal e na qualidade de vida mensurada pelo SF-36. Upadacitinibe apresentou resultados favoráveis para outros desfechos clínicos com ACR20, ACR50, ACR70 e desfechos relatados pelos pacientes, que são importantes para compreender o impacto da doença e do tratamento na qualidade de vida destes pacientes. As metanálises em rede sugerem a superioridade numérica do upadacitinibe em relação ao baricitinibe, ao proporcionar que mais pacientes atinjam remissão clínica e/ou baixa atividade da doença ao final de 12 semanas ou mais de tratamento. As análises SUCRA e comparações com adalimumabe realizadas nas metanálises evidenciam ainda a superioridade de upadacitinibe (95,4%) em alcançar maiores taxas de remissão clínica quando comparado a tofacitinibe (26,5%), Além disso, no SELECT-COMPARE, observou-se que proporção significativamente maior de pacientes com upadacitinibe atingiram remissão clínica (22%) e baixa atividade da doença (49%), em comparação com adalimumabe (14% e 32%), sustentadas ao longo das 72 semanas de acompanhamentos. Ainda, no quesito segurança, as metanálises não apontam diferenças significativas na ocorrência de eventos adversos entre upadacitinibe e outros inibidores da JAK, inclusive na ocorrência de eventos cardiovasculares importantes e infecções por herpes zoster, conforme mostram os valores de risco relativo (IC95%) em uma das revisões, adalimumabe 2058(2,18-3,05), tofacitinibe 2,88(2,02-3,53). Upadacitinibe 3,83 (3,09-4,76) e baricitinibe 4,39(3,40-5,69) (29). O upadacitinibe apresenta comprovado perfil de eficácia e segurança, e a comodidade de administração oral. Em estudo clínico de comparação direta com adalimumabe associado ao metotrexato, upadacitinibe associado a metotrexato, não só demonstrou superioridade estatística para ACR 50, melhoria da dor e melhoria na capacidade funcional, como também se observou que uma proporção significativamente maior de pacientes com upadacitinibe alcançou remissão clínica (mensurada por escores como DAS28-PCR, CDAI e remissão-booleana).

Avaliação econômica: Em linha com as recomendações do PCDT vigente, entende-se que a análise de custo-minimização (ACM) é o tipo de análise econômica mais adequada para a avaliação em questão. Porém, o upadacitinibe entre os medicamentos da classe, apresentou-se mais efetivo e de menor custo, o que o tornaria a alternativa dominante em uma possível avaliação de custo-efetividade em relação aos bDMARDs, portanto a ausência da análise não causa prejuízo à avaliação. Já em relação ao baricitinibe, inibidor da Jak recém incorporado, existe suficiente evidência para assumir que ambos apresentam eficácia e segurança equivalente em pacientes com AR moderada a grave e resposta inadequada a csDMARDs, neste caso podendo ser indicada uma análise de custo-minimização entre as duas tecnologias. Verificamos resultados semelhantes relacionados à eficácia quando comparamos como um dos desfechos a medida de AR20 (upadacitinibe 15mg RR:1,96 (IC95%:1,68-2,28) e baricitinibe 2mg RR:1,73(IC95%:1,38-2,16) e 4mg, RR:1,85(IC95%:1,63-2,11)) e à segurança quando comparamos medida de desfecho para eventos adversos (upadacitinibe 15mg RR:1,14 (IC95%:1,02-1,27) e baricitinibe 2mg RR:1,01(IC95%:0,92-1,11) e 4mg, RR:1,13(IC95%:1,02-1,24)). Considerando os custos de indução e de manutenção, além de custos de administração dos medicamentos e de cadeia fria e desperdícios para os bDMARDs, observa-se que upadacitinibe tem custo de tratamento de R\$ 21.900,00, inferior ao custo de baricitinibe. As demais opções terapêuticas disponíveis no SUS, além do baricitinibe, (adalimumabe, abatacepte, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe,

tocilizumabe e tofacitinibe) foram incluídas na análise, apenas a título de conhecimento, e o upadacitinibe também se mostrou inferior quanto aos custos destas outras opções terapêuticas. Dado o preço proposto para upadacitinibe, o custo de tratamento com a nova tecnologia pode representar até 74% de economia quando comparado ao maior custo dentre os tratamentos disponíveis atualmente no SUS.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Os resultados do modelo de impacto orçamentário indicam que a inclusão de upadacitinibe resultaria em uma economia de R\$ 6,26 milhões após o primeiro ano de incorporação, que poderá chegar a R\$ 39,31 milhões no quinto ano e uma economia acumulada de R\$ 118 milhões em cinco anos.

Experiência Internacional: Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) do Canadá (CADTH) e Austrália (PBAC) recomendam a incorporação do Rinvoq® (upadacitinibe). O medicamento está indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave e com resposta inadequada ou intolerância a metotrexato. O Canadá (CADTH) recomenda que o Rinvoq® (upadacitinibe) seja reembolsado para uso em monoterapia ou em combinação com csDMARDs desde que siga os critérios por eles estabelecidos. A inclusão de Rinvoq® (upadacitinibe) na lista da Austrália (PBAC) não acarretaria custos adicionais.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: foram detectadas quatro tecnologias para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos: filgotinibe (inibidor da Janus quinase 1 (Jak-1) de uso oral), o oloquizumabe (anticorpo monoclonal humanizado, antagonista do receptor de interleucina-6 (IL-6)), otilimabe (modulador do fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF)), e o sarilumabe (anticorpo monoclonal humanizado, antagonista do receptor de IL-6). Nenhum deles possuem registro na Anvisa.

Discussão: O upadacitinibe demonstrou benefício na remissão clínica comparado a outros inibidores da JAK e taxas de remissão estatisticamente maiores que anti-TNF. Os resultados da análise de custo-minimização mostram que upadacitinibe representa um custo terapêutico inferior a outros inibidores da JAK. Apresentou na ACM menor custo de tratamento comparado a tecnologias disponíveis no PCDT.

Recomendação Preliminar da CONITEC: O Plenário da Conitec, em sua 91ª Reunião Ordinária, no dia 07 de outubro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do Upadacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais tratamentos prévios com medicamentos modificadores do curso da doença. Os membros do plenário consideraram a superioridade ou igualdade de eficácia do upadacitinibe e o risco semelhante de eventos adversos em relação aos comparadores. Na análise econômica, o upadacitinibe também apresentou menor custo em relação ao seu comparador, assim como apresentou menor custo de tratamento no impacto orçamentário quando comparado às tecnologias disponíveis no PCDT para artrite reumatoide.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória de natureza imunomediada, sistêmica, crônica e progressiva das articulações, que pode levar ao acúmulo de danos articulares e incapacidade funcional irreversível caso não seja tratada de forma adequada (1). Fatores genéticos, epigenéticos e ambientais têm sido explorados como fatores de risco ao desenvolvimento da doença (1,2). Apesar da causa exata da doença ser desconhecida, uma hipótese é que a combinação desses fatores desencadeia uma reação autoimune que, com a propulsão da cascata inflamatória, ocasiona hipertrofia sinovial e inflamação crônica das pequenas e grandes articulações, além de manifestações extra articulares (1,2). O líquido sinovial tem importantes funções na homeostase, tais como servir de fonte de nutrientes para a cartilagem e sintetizar lubrificantes que permitam que as superfícies da cartilagem operem com baixa fricção (1). Deste modo, por envolver uma inflamação crônica da membrana sinovial, a AR pode destruir a cartilagem articular e os ossos daquela articulação (3).

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

A apresentação clínica da AR envolve sinais e sintomas, como dor articular e edema (em mais de uma articulação), poliartrite simétrica persistente de mãos e pés, rigidez matinal (que pode durar de 30 minutos a várias horas), perda de peso, fraqueza e fadiga. Em geral, no início da doença, a AR acomete apenas uma ou poucas articulações, com desenvolvimento simultâneo de inflamação no tendão (3). Sem tratamento adequado, há progressão dos danos em articulações e tendões, levando a deformidades e desvios nos dedos, pescoço, mãos, joelhos, tornozelos, pés e coluna cervical (5). Ocorrem também manifestações extra-articulares, incluindo nódulos reumatoides, vasculite em pequenas e médias artérias da pele e doença pulmonar intersticial (3). Além de estar associada à perda da capacidade funcional, a progressão da doença está relacionada a um pior prognóstico e aumento da mortalidade. Quando sintomas neurológicos surgem, como parestesias periféricas ou perda do controle esfinteriano, a mortalidade é de 50% em um ano (5). Além disso, pacientes com AR podem ser afetados por múltiplas comorbidades, sendo que doenças cardiovasculares, comumente decorrentes da inflamação crônica, são a causa primária mais frequente de morte dos pacientes com AR (3).

Em termos fisiopatológicos, a artrite reumatoide se caracteriza por uma infiltração de células T, células B e monócitos na membrana sinovial de diversas articulações (3). Conforme comentado anteriormente, o líquido sinovial sintetizado por essa membrana possui papel importante na homeostase, provendo nutrientes e lubrificação para a cartilagem. Assim, uma inflamação crônica da membrana sinovial compromete o funcionamento adequado da articulação afetada (1). O processo de infiltração é precedido pela ativação das células endoteliais dos microvasos sinoviais o que induz a migração de leucócitos. Além disso, o crescimento de uma nova vascularização costuma acompanhar este processo, constituindo um sinal típico da inflamação sinovial na AR (3,6). A expansão de células sinoviais (sinoviócitos) similares aos fibroblastos e macrófagos leva à formação de uma camada sinovial hiperplásica. A expansão dessa camada sinovial, geralmente chamada de “pannus”, invade o osso periarticular na junção cartilagem-osso. Este fenômeno acarreta o quadro observado na AR: erosões ósseas e degradação da cartilagem articular (3,6). O quadro de deterioração articular é potencializado pelo fato de que os sinoviócitos similares a macrófagos produzem diversas citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral (TNF), enquanto os sinoviócitos similares a fibroblastos produzem quantidades significativas de metaloproteinases que destroem a matriz extracelular (MMPs) e mediadores pró-inflamatórios como leucotrienos e prostaglandinas, exacerbando o processo inflamatório. Estes fatores, em conjunto com a ação de osteoclastos e condrócitos, contribuem para o dano ósseo e articular (1). Além disso, antes mesmo do aparecimento dos sintomas clínicos da AR, frequentemente (embora não em todos os casos) é observada a formação de autoanticorpos, como o fator reumatoide (FR) e o anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) (3,6). Sugere-se que uma combinação de fatores genéticos, ambientais e alterações epigenéticas contribuem para a criação de novos epítopos de proteínas autólogas que ativam o sistema imune adaptativo. Os peptídeos alterados são apresentados por células apresentadoras de antígenos (APCs), por meio do MHC classe II, para os receptores dos linfócitos T, os quais, por sua vez, estimulam as células B a produzirem anticorpos que atacam as próprias proteínas do organismo, resultando na formação desses autoanticorpos (1). O FR e o anti-CCP juntos amplificam a resposta inflamatória mediada pelos complexos autoimunes e pelo sistema complemento e sua presença é associada a uma progressão mais agressiva da AR e a um pior prognóstico (1,3,6).

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

produção de IL-17, cuja ação é sinérgica com a de TNF- α para ativação de fibroblastos e condrócitos, também tem sido alvo de estudos na fisiopatologia da AR (6). Além disso, muitas citocinas, incluindo as da família IL-6, interferons, IL-5 e IL-7 fazem sinalização intracelular por meio da via JAK/STAT após se ligarem aos seus respectivos receptores de membrana. Estudos demonstraram que a via JAK/STAT tem papel importante na mediação da função das citocinas pró-inflamatórias na membrana sinovial, sendo que sua inibição é uma terapêutica efetiva para AR (1,6).

Outras vias de sinalização intracelular possivelmente implicadas na fisiopatologia da doença têm sido alvo de estudos terapêuticos, porém com menos sucesso até o momento. Elas incluem as vias mediadas pela proteína quinase p38 ativada por mitógeno (p38 MAPK), MAPK/ERK quinase, tirosina quinase do baço (SYK), tirosina quinase de Bruton (BTK) e fosfatidilinositol 3-quinases (1). A combinação de todos estes fatores confere à AR um caráter altamente destrutivo, levando à degradação inflamatória das cartilagens e destruição dos ossos articulares e periarticulares. A progressão da doença, caso não tratada, compromete gravemente a mobilidade e capacidade funcional do paciente. (1)

A prevalência estimada da artrite reumatoide é de cerca de 0,5 a 1,0% dos adultos, de acordo com estudos epidemiológicos feitos em países ocidentais (caucasianos); essa prevalência, no entanto, pode variar entre regiões e etnias diferentes (1). A AR afeta de duas a três vezes mais as mulheres do que os homens e, apesar de poder ocorrer em qualquer idade, a prevalência é maior com o aumento da idade, havendo um pico de incidência aos 60 anos. A incidência da doença varia de 5 a 50 novos casos a cada 100.000 adultos em países desenvolvidos (3,4). Em relação à América Latina, são poucos os estudos reportando informações epidemiológicas sobre a AR. Um deles foi conduzido no Chile, como parte de uma pesquisa nacional de saúde, contando com 2.988 indivíduos. Foi detectada uma prevalência da doença de 0,6% (IC 95%, 0,3-1,2). Além disso, 52,1% da amostra era composta por mulheres e a média de idade foi de 51,8 anos (IC 95%, 50,9-52,7), sendo que a frequência de distribuição dos casos entre as faixas etárias foi de: 27,2% (31-40 anos), 22,5% (41-50 anos), 24,1% (51-60 anos), 13,8% (61-70 anos) e 12,4% (\geq 71 anos) (7).

No Brasil, recentemente, foi publicada a primeira coorte prospectiva com dados nacionais de pacientes com AR, reunindo 1.115 pacientes (sendo 89,4% do sexo feminino) com idade mediana de 56,7 anos, provindos de 11 centros de saúde terciários públicos durante o período de um ano (2015-2016). Quase 80% dos pacientes incluídos foram classificados como pertencentes às classes socioeconômicas baixa e média-baixa. Neste estudo, foi observado que 58,7% dos pacientes possuíam AR com atividade moderada ou alta. Essa alta frequência de doença com atividade moderada ou alta pode estar correlacionada com o fato de que todos os centros incluídos no estudo eram centros de referência, desta forma, recebendo pacientes mais graves. Além disso, a maioria dos pacientes incluídos eram positivos para fator reumatoide e anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos e tiveram início tardio do tratamento com DMARD (8). Outros estudos epidemiológicos realizados no Brasil, porém em amostras de menor representatividade nacional, mostraram uma prevalência de artrite reumatoide de 0,46% em 2004 (9) e de 105,9 casos por 100.000 habitantes (IC 95%, 81,6-135,3) em 2019 (9), sendo a terceira doença autoimune mais prevalente em ambos estudos (9,10). Os resultados destes estudos corroboram com dados de um estudo multicêntrico conduzido em 1993, que

observou a ocorrência da doença predominantemente em mulheres entre a quarta e sexta décadas de vida, e uma prevalência de AR nos adultos de 0,2 a 1,0%, variando entre as macrorregiões avaliadas (11).

4.2 Tratamento recomendado

De acordo com os princípios estabelecidos pela *European League Against Rheumatism* (EULAR), o tratamento da artrite reumatoide deve visar o melhor cuidado ao paciente e se basear em decisões compartilhadas entre o paciente e o seu médico. Tais decisões devem considerar a atividade da doença, além de quesitos de segurança (por exemplo, risco de eventos adversos na escolha de determinados tratamentos) e de fatores do paciente, como comorbidades e progressão do dano estrutural (12).

O objetivo principal do tratamento da AR é alcançar a remissão clínica sustentada ou, nos casos em que isso não for viável, uma baixa atividade da doença, conforme as recomendações mais recentes da Sociedade Brasileira de Reumatologia e da EULAR (12,13). A remissão clínica, quando alcançada em estágios precoces da doença, pode normalizar a função física do indivíduo ou maximizá-la, nos casos em que a AR está estabelecida. Além disso, a remissão previne os danos estruturais e progressão da destruição articular, resultando em melhor evolução clínica e funcional do paciente a longo prazo (1). Nesse sentido, é essencial também que haja monitoramento regular da atividade da doença, a fim de averiguar se as terapias em uso estão alcançando a meta de tratamento (12,13).

O tratamento de pacientes com AR deve idealmente incluir tanto abordagens farmacológicas como medidas não-farmacológicas. Deve incluir aconselhamentos sobre mudanças nos hábitos de vida (por exemplo, a respeito de tabagismo, sedentarismo, obesidade e consumo excessivo de álcool), controle rigoroso das comorbidades e atualização dos registros de vacinação (13). Além da educação do paciente e de sua família, outras medidas não-farmacológicas podem incluir terapia ocupacional, exercícios, fisioterapia, apoio psicossocial individualizado e órteses (5). Já a abordagem farmacológica inclui a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticoides e medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs), divididos entre sintéticos convencionais (csDMARDs), sintéticos alvoespecíficos (tsDMARDs) e biológicos (bDMARDs) (13). A seguir, serão apresentadas cada uma das classes farmacológicas utilizadas no esquema de tratamento da AR:

4.2.1 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs):

São medicamentos utilizados na AR com a intenção de melhorar os sintomas da doença, como o alívio da dor. Há poucas evidências de que eles possam reduzir a atividade da doença ou melhorar a capacidade funcional do paciente, sendo primordialmente úteis no início da doença (os DMARDs não têm ação imediata) ou em casos de exacerbação (13). Desta forma, tais medicamentos devem ser utilizados apenas como adjuvantes, terapia sintomática ou durante um curto tempo até o diagnóstico da doença ser estabelecido (3). A recomendação da Sociedade Brasileira de Reumatologia é que seu uso seja feito pelo menor tempo possível. Além disso, deve-se ter

cautela adicional caso o paciente apresente fatores de risco para eventos adversos relacionados ao uso de AINEs, incluindo idade avançada, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, disfunção renal ou hepática, doença gastrointestinal, insuficiência arterial e distúrbios da coagulação (13). Os principais eventos adversos relacionados ao uso dos AINEs são efeitos gastrointestinais, incluindo náusea, gastrite e dispepsia, podendo ser observada hemorragia digestiva com o uso prolongado de tais medicamentos (5).

4.2.2 Glicocorticoides:

São efetivos no tratamento de AR quando combinados com DMARDs sintéticos convencionais (csDMARD). Segundo as recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia, os glicocorticoides podem ser usados em dosagens baixas (no máximo 10mg/dia de prednisona ou equivalente) no início do tratamento ou em caso de piora da doença. No entanto, recomenda-se que seu uso seja feito pelo menor tempo possível, uma vez que o uso prolongado é associado à ocorrência de eventos adversos. Em alguns casos, corticosteroides intra-articulares podem ser usados para o controle dos sintomas, particularmente para artrite monoarticular ou oligoarticular (13). A EULAR também recomenda que os glicocorticoides sejam utilizados como “terapia de ponte” durante o intervalo de tempo até que os csDMARDs comecem a exibir efeito. É importante que, posteriormente, haja redução rápida da dose dos glicocorticoides, com o objetivo de descontinuar seu uso em cerca de três meses. Caso o objetivo de tratamento da AR não seja mantido durante a redução gradual ou retirada do glicocorticoide, deve-se considerar a falha do esquema terapêutico, sendo recomendada sua alteração (12).

4.2.3 Medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs):

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

4.2.3.1 DMARDs sintéticos convencionais (csDMARDs): são pequenas moléculas químicas, em geral administradas oralmente. Sua utilização na prática clínica já está presente há mais de 50 anos e, até hoje, possui alvos moleculares não identificados. Deste grupo, o metotrexato (MTX) é o mais importante, sendo que sua dosagem ótima para o tratamento da doença é de 25 mg por semana (porém, pacientes que não toleram esta dose devido à ocorrência de eventos adversos podem se beneficiar de esquemas terapêuticos com dosagens menores) (3). É recomendado que o MTX seja o csDMARD de primeira escolha, devido ao seu perfil de eficácia e segurança, à possibilidade de individualização da dose e da via de administração e ao custo relativamente baixo (12,13). Em termos de eficácia (ACR50), a monoterapia com MTX obteve resultado similar aos de monoterapia com DMARD biológicos

(exceto para tocilizumabe) e, comparado aos outros csDMARDs, não há diferenças significativas na eficácia em desfechos relevantes (como ACR50, ACR70, atividade da doença, dor e capacidade funcional) (13). Os eventos adversos relacionados ao MTX são bem conhecidos e muitos deles, como náuseas, perda de cabelo, estomatite e hepatotoxicidade, podem ser prevenidos com o uso profilático de ácido fólico (3). Em caso de contraindicação ou intolerância ao MTX, pode-se considerar o uso de sulfassalazina (2-4 g/dia) ou leflunomida (20 mg/dia) como parte da primeira estratégia de tratamento (12,13). Alguns antimaláricos, especialmente a hidroxicloroquina, também são usados como csDMARD nas estratégias de tratamento (13), porém, historicamente, os estudos mostraram eficácia clínica fraca e nenhuma eficácia estrutural (12). No geral, a indicação é que o tratamento da AR deve ser iniciado com csDMARD (preferencialmente, MTX), podendo ser combinado a doses baixas de glicocorticoide, pelo menor tempo possível (2).

4.2.3.2 *DMARDs biológicos* (bDMARDs): em geral, são proteínas administradas por via parenteral (3). Quando a meta do tratamento (remissão ou baixa atividade da doença) não é atingida com dois esquemas utilizando csDMARD e os pacientes possuem fatores prognósticos ruins, é indicado o uso de um DMARD biológico ou de um DMARD sintético alvo-específico (inibidores da JAK, apresentados com mais detalhes em um tópico separado), preferencialmente combinados com MTX ou outro csDMARD (12,13). Os medicamentos classificados como terapias biológicas anti-reumáticas modificadoras de doenças (bDMARDs) possuem diferentes mecanismos de ação, podendo ser divididos em: inibidores do fator de necrose tumoral (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe ou infliximabe), moduladores seletivos da coestimulação (abatacepte), inibidores do receptor de interleucina IL-6 (tocilizumabe) e anti-CD20 (rituximabe). Não existe necessariamente uma preferência de um mecanismo de ação em detrimento de outro para a escolha do primeiro bDMARD no tratamento da AR, embora o uso de anti-CD20 seja formalmente aprovado para uso apenas após falha a uma ou mais terapias com inibidor de TNF (13). Os inibidores do TNF, assim como os inibidores de receptor de IL-6 e os inibidores da JAK, agem bloqueando a ação de citocinas pró-inflamatórias envolvidas no início e progressão da AR (1). Já o anti-CD20 (rituximabe) e o modulador seletivo de coestimulação (abatacepte) agem sobre outros eventos que levam à regulação negativa das citocinas pró-inflamatórias. O abatacepte, por exemplo, inibe a ativação de células T ao se ligar ao CD80 e CD86, impedindo a interação destes com o CD28 (que possui papel chave na ativação dessas células) e, desta forma, influenciando nos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na AR (1). Todos os bDMARDs têm demonstrado eficácia superior quando usados em combinação com MTX, comparado à monoterapia de MTX. Além disso, é preferível o uso de um bDMARD combinado ao MTX (ou a outro csDMARD) do que o bDMARD em monoterapia, pois a combinação pode trazer melhor resultado de eficácia. Os bDMARDs disponíveis possuem níveis similares de segurança e efetividade em desfechos clínicos relevantes, como atividade da doença, número de articulações dolorosas ou edemaciadas, qualidade de vida, capacidade funcional do indivíduo e controle da dor (13).

Os inibidores da JAK, por exemplo, agem especificamente na via de sinalização intracelular JAK/STAT, que apresenta importante papel no processo inflamatório da AR (3). A via de sinalização JAK/STAT constitui um sistema

complexo envolvido na imuno-regulação e transdução de citocinas chave envolvidas na imunopatogênese da artrite reumatoide (14). As Janus Quinases (JAKs) são enzimas intracelulares que possuem quatro isoformas (JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2) e estão envolvidas na via de sinalização intracelular de citocinas ou de fatores de crescimento. Após a interação destes com seus respectivos receptores de membrana, ocorre o recrutamento e ativação das JAKs, que, por sua vez, promovem a transfosforilação do receptor de citocina e, conseqüentemente, ligação deste com os transdutores de sinal e ativadores de transcrição (do inglês, Signal Transducers and Activators of Transcription - STATs). Uma vez ligadas, as proteínas STATs tornam-se substrato das JAK e a transferência do grupo fosfato entre elas origina a dimerização das STATs. As STATs dimerizadas entram no núcleo celular, onde se ligam ao DNA e ativam a transcrição de genes específicos envolvidos no controle de determinados processos celulares (15). A JAK1 é importante na sinalização de citocinas inflamatórias, enquanto a JAK2 é importante para maturação de eritrócitos e a JAK3 está relacionada à imunovigilância e função de linfócitos (16). Desta forma, o desenvolvimento de inibidores de JAK almeja a inibição específica desta via, de forma a reduzir os efeitos das citocinas no processo inflamatório desencadeado na AR (3,6). Conforme comentado na seção anterior (3.2 DMARDs biológicos), quando a meta do tratamento da AR (remissão ou baixa atividade da doença) não é atingida com csDMARD e os pacientes possuem fatores prognósticos ruins, é indicado o uso de um bDMARD ou de um tsDMARD, preferencialmente combinados com MTX ou outro csDMARD em ambos os casos (12,13). De acordo com a recomendação atualizada da EULAR, não há mais uma indicação preferencial de escolha de um DMARD biológico sobre um tsDMARD, uma vez que ambos possuem eficácia similares e as evidências demonstram de forma consistente a eficácia e segurança a longo prazo do uso de inibidores de JAK (12). O primeiro medicamento da classe de inibidores de JAK aprovado no Brasil para o tratamento de artrite reumatoide foi o tofacitinibe, em 2014 (17). Em células humanas, ele inibe preferencialmente a sinalização associada à JAK 1 e JAK3, com seletividade funcional para JAK2. É indicado para o tratamento de adultos com AR ativa moderada a grave que apresentaram resposta inadequada a um ou mais DMARDs (18). Em 2018, a ANVISA aprovou o baricitinibe, um inibidor seletivo e reversível da JAK 1 e JAK2 (19). Em 2020, o upadacitinibe (20), único inibidor seletivo e reversível da JAK1, foi aprovado pela ANVISA. Ambos são também indicados para o tratamento de pacientes adultos com AR ativa moderada a grave que não responderam adequadamente ou que foram intolerantes a um ou mais DMARDs (16,21).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O upadacitinibe, único inibidor seletivo e reversível da JAK1(20), aprovado em 2020 pela ANVISA. Indicado para o tratamento de pacientes adultos com AR ativa moderada a grave que não responderam adequadamente ou que foram intolerantes a um ou mais DMARDs (16,21).

As características do medicamento estão apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	upadacitinibe
Nome comercial	RINVOQ®
Apresentação	Comprimidos revestidos de liberação prolongada 15 mg (embalagem com 30 comprimidos)
Detentor do registro	AbbVie Farmacêutica LTDA
Fabricante	AbbVie Ireland NL B.V. - Sligo - Irlanda
Indicação aprovada na Anvisa	RINVOQ® (upadacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que não responderam adequadamente ou que foram intolerantes a uma ou mais drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DMARD). RINVOQ® (upadacitinibe) pode ser utilizado como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outras drogas antirreumáticas sintéticas convencionais modificadoras do curso da doença (csDMARDs).
Indicação proposta	Rinvoq® (upadacitinibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que não responderam adequadamente ou que foram intolerantes a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença (DMARD). Pode ser utilizado em monoterapia ou em combinação com metotrexato ou com outros medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (csDMARD) (16).
Posologia e Forma de Administração	A dose oral recomendada de RINVOQ® (upadacitinibe) é de 15 mg uma vez ao dia com ou sem alimento. A dose máxima não deve exceder 15mg/dia. Aproximadamente 80% do upadacitinibe presente no comprimido de liberação prolongada é liberado em 8 horas. RINVOQ® (upadacitinibe) poderá ser utilizado como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outras DMARDs convencionais sintéticas. RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser ingerido inteiro com água aproximadamente no mesmo horário a cada dia. O tratamento deve ser continuado durante o tempo definido pelo médico. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Fonte: AbbVie Farmacêutica LTDA., 2020.

Contraindicações: Conforme descrito em bula, Rinvoq® (upadacitinibe) não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática grave. Recomenda-se também que não seja iniciado em pacientes com contagem absoluta de linfócitos menor que 500 células/mm³, contagem absoluta de neutrófilos menor que 1.000 células/mm³ ou que possuam níveis de hemoglobina menores que 8 g/dL (16).

Cuidados e Precauções:

Infecções graves: foram relatadas infecções graves e algumas vezes fatais em pacientes recebendo RINVOQ® (upadacitinibe). As infecções graves mais comuns relatadas com RINVOQ® (upadacitinibe) incluíram pneumonia e celulite. Entre as infecções oportunistas, tuberculose, herpes zoster em múltiplos dermatomas, candidíase oral/esofágica e criptococos foram relatadas com RINVOQ® (upadacitinibe). RINVOQ® (upadacitinibe) deve ser evitado em pacientes com uma infecção grave ativa, incluindo infecções localizadas. Os riscos e benefícios do tratamento devem ser considerados antes de iniciar o uso de RINVOQ® (upadacitinibe) em pacientes:

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

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

Tuberculose: Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento. Os pacientes deverão ser testados para rastrear a presença de tuberculose (TB) antes de iniciar RINVOQ® (upadacitinibe). RINVOQ® (upadacitinibe) não deverá ser administrado a pacientes com TB ativa. A terapia antituberculose deve ser considerada antes do início da administração de RINVOQ® (upadacitinibe) em pacientes com TB latente não tratada anteriormente. Recomenda-se consultar médico com experiência no tratamento de TB para auxiliar na decisão se o início da terapia antituberculose é adequado para o paciente em questão. Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas da TB, incluindo pacientes com teste negativo para infecção latente por TB antes do início da terapia.

Reativação viral: reativação viral, incluindo casos de reativação do vírus do herpes (por exemplo, herpes zoster), foi relatada em estudos clínicos. Caso um paciente desenvolva herpes zoster, considerar a interrupção temporária de RINVOQ® (upadacitinibe) até a resolução do episódio. A triagem para hepatite viral e monitoramento quanto à reativação deverão ser realizadas de acordo com as diretrizes clínicas antes do início e durante a terapia com RINVOQ® (upadacitinibe).

Pacientes que apresentaram resultados positivos para anticorpo contra hepatite C e RNA do vírus da hepatite C e antígeno de superfície de hepatite B ou DNA de vírus da hepatite B foram excluídos dos estudos clínicos. Caso seja

detectado DNA de vírus da hepatite B enquanto recebe RINVOQ® (upadacitinibe), um hepatologista deverá ser consultado.

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

Malignidades: o risco de malignidades, incluindo linfoma, é aumentado em pacientes com artrite reumatoide. Medicamentos imunomoduladores poderão aumentar o risco de malignidades, incluindo linfoma. Os dados clínicos são atualmente limitados e estudos de longo prazo estão em andamento. Foram observadas malignidades em estudos clínicos de RINVOQ® (upadacitinibe). Considerar os riscos e benefícios do tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) antes de iniciar a terapia em pacientes com uma malignidade conhecida, exceto câncer de pele não melanoma (NMSC) tratado com sucesso ou ao considerar manter o uso de RINVOQ® (upadacitinibe) em pacientes que desenvolvam uma malignidade.

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

Parâmetros laboratoriais: - Neutropenia: o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) foi associado a uma maior incidência de neutropenia (CAN <1000 células/mm³). Não houve associação clara entre as baixas contagens de neutrófilos e a ocorrência de infecções graves.

- Linfopenia: as contagens de linfócitos <500 células/mm³ foram reportadas em estudos clínicos com RINVOQ® (upadacitinibe). Não houve associação clara entre as baixas contagens de linfócitos e a ocorrência de infecções graves.

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

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

Realizar avaliação na visita basal e posteriormente de acordo com o tratamento de rotina do paciente.

- Lipídios: o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) foi associado a aumentos nos parâmetros lipídicos, incluindo colesterol total, colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL). Aumentos no colesterol LDL foram reduzidos aos níveis pré-tratamento em resposta à terapia com estatina. O efeito destas elevações nos parâmetros lipídicos na morbidade e mortalidade cardiovasculares não foi determinado. Os pacientes deverão ser monitorados por 12 semanas após o início do tratamento e posteriormente, de acordo com as diretrizes clínicas internacionais para hiperlipidemia.

- Elevações de enzimas hepáticas: o tratamento com RINVOQ® (upadacitinibe) foi associado com um aumento da incidência de elevação das enzimas hepáticas em comparação ao placebo. Realizar avaliação na visita basal e posteriormente de acordo com o tratamento de rotina do paciente. Recomenda-se a investigação da causa da elevação das enzimas hepáticas para identificar possíveis causas de lesão hepática induzida pelo medicamento. Caso sejam observados aumentos de ALT ou AST durante o tratamento de rotina do paciente e haja suspeita de lesão hepática induzida por droga, RINVOQ® (upadacitinibe) deverá ser interrompido até que este diagnóstico seja descartado.

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

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

Cuidados e advertências para populações especiais:

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

- *Gravidez*: os dados limitados em humanos com RINVOQ® (upadacitinibe) não são suficientes para informar o risco associado à droga sobre má formação ao nascimento e aborto espontâneo em gestantes. Com base em estudos em animais, o upadacitinibe apresenta potencial de afetar um feto em desenvolvimento. Em estudos de desenvolvimento embrionário em animais, o upadacitinibe demonstrou ser teratogênico em ratos e coelhos quando animais prenhes receberam upadacitinibe durante o período de organogênese em exposições múltiplas de 1,6 e 15 vezes a dose clínica de 15mg para ratos e coelhos, respectivamente. Além disso, em um estudo de desenvolvimento pré/pós-natal em ratos, a administração de upadacitinibe não resultou em efeitos relacionados à droga nas mães ou filhotes. Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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

- *Fertilidade*: com base em achados em ratos, o tratamento com upadacitinibe não reduz a fertilidade em machos ou fêmeas com potencial reprodutor.

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

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

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

Eventos adversos: Nos estudos de fase 3: 2.630 pacientes receberam no mínimo 1 dose de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg, dos quais 1.607 foram expostos por no mínimo um ano. Três estudos controlados com placebo foram integrados (1.035 pacientes com RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg uma vez ao dia e 1.042 pacientes com placebo) para avaliar a segurança de RINVOQ® (upadacitinibe) 15 mg em comparação ao placebo por até 12-14 semanas após início do tratamento.

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

- Infecções e infestações: Reação muito comum ($\geq 1/10$): - infecções do trato respiratório superior (ITRS*). Reação incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): pneumonia, herpes zoster, herpes simples**, candidíase oral. - Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): neutropenia - Distúrbios metabólicos e nutricionais Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia - Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): tosse - Distúrbios gastrointestinais Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): náusea - Distúrbios gerais e condições no local de administração Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): pirexia - Investigações Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): aumento de creatina fosfoquinase sérica (CPK), aumento de ALT, aumento de AST, aumento de peso *ITRS inclui: sinusite aguda, laringite, nasofaringite, dor orofaríngea, faringite, faringotonsilite, rinite, sinusite, tonsilite, infecção viral do trato respiratório superior ** Herpes simplex inclui herpes oral.

5.1 Preço proposto para incorporação

O preço proposto pelo demandante para incorporação da apresentação de upadacitinibe 15 mg com 30 comprimidos é de R\$ 900,00, equivalente a R\$ 30,00 por comprimido. Atualmente o medicamento não está isento de ICMS e PIS/Cofins, assim o demandante propõe este valor mas considerando uma futura desoneração de impostos (0% de PIS/COFINS e 0% de ICMS), assumindo que o medicamento será isento de ICMS, também enquadrado em lista positiva, ou seja, desonerado de PIS/COFINS, assim como ocorre com os outros medicamentos para esta indicação.

Tabela 1: Comparativo entre o preço proposto para incorporação de upadacitinibe e o PMVG disponibilizado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)

Apresentação	Preço proposto para incorporação (considerando desoneração ICMS e PIS/COFINS)	Preço máximo de venda ao governo (PMVG) 0%*	Preço de fábrica (PF) 0%*	Custo anual de tratamento
30 comprimidos de 15mg de upadacitinibe	R\$ 900,00	R\$ 2.924,14	R\$ 3.659,29	R\$ 21.900,00**

* Consulta à CMED Publicada em 03/09/2020. Custo do primeiro ano mais a manutenção.

Consultado o Banco de Preços em Saúde (BPS) em setembro de 2020 e não foram registradas compras públicas deste medicamento nos últimos 18 meses.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela AbbVie Farmacêutica LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do upadacitinibe, para o tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais tratamentos prévios com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (csDMARD) ou biológicos (bDMARD), visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 2.

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

Tabela 2: Pergunta estruturada (PICO) elaborada pelo demandante para busca e seleção de evidências. reproduzido a partir de AbbVie Farmacêutica LTDA.

População	Pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais tratamentos prévios com csDMARD ou bDMARD
Intervenção (tecnologia)	Upadacitinibe (Rinvoq®)
Comparadores	bDMARDs (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe, abatacepte, rituximabe e tocilizumabe) e tsDMARDs (tofacitinibe e baricitinibe) associados a csDMARDs (preferencialmente MTX)
Desfechos (Outcomes)	Desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, estudos observacionais, estudos econômicos e revisões sistemáticas (com ou sem metanálises)

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

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

O processo de *screening* (triagem) dos estudos identificados nas bases de dados seguiu etapas pré-estabelecidas pelas recomendações citadas anteriormente. Após as buscas nas bases de dados, realizou-se a exclusão dos estudos em duplicatas. Na sequência, foi realizada a primeira triagem (fase 1), na qual, após leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados, foram excluídos aqueles que não atenderam aos critérios de elegibilidade. Os estudos incluídos na fase 1 adentraram para o segundo *screening* (fase 2), consistindo na leitura na íntegra dos artigos. Os estudos incluídos ao final do processo de triagem tiveram os seus dados extraídos. Na etapa de extração de dados, as seguintes informações foram coletadas em tabelas pré-elaboradas: ano de publicação, tipo de evidência, tipo de publicação, desenho do estudo, objetivo do estudo, país, número e principais características dos pacientes, intervenções e comparadores, desfechos primários e secundários. A avaliação do risco de viés dos ECRs foi conduzida utilizando os critérios de avaliação pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) (22), enquanto a escala Newcastle-Ottawa (23) foi utilizada para os estudos não randomizados, ambos recomendados pela colaboração Cochrane. A avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE. De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (24), a qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança possível, em uma determinada estimativa de efeito.

Critérios de elegibilidade:

O documento do demandante considerou ensaios clínicos randomizados (ECRs), estudos observacionais, estudos econômicos e revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, envolvendo pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave que foram tratados com upadacitinibe após resposta inadequada ou intolerância a um ou mais tratamentos prévios com csDMARD ou bDMARD. Os comparadores considerados foram bDMARDs e tsDMARDs associados a csDMARDs (preferencialmente MTX). Os estudos foram selecionados independentemente do ano de publicação e não houve exclusão por idioma. Foram excluídos resumos de congresso, estudos que avaliaram diversos medicamentos biológicos com um único grupo de pacientes, ou aqueles estudos que agruparam pacientes com diferentes condições reumáticas. Os desfechos clínicos avaliados foram são aqueles relacionados com a eficácia e segurança.

Eficácia:

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

Para o demandante, por ser objetivo principal da estratégia terapêutica em AR, a remissão clínica foi caracterizada como desfecho crítico.

- Os desfechos de segurança e tolerabilidade avaliados estão associados aos eventos adversos reportados:
- Ocorrência de óbitos,
 - Eventos adversos (EAs) comuns e graves,
 - Infecções (dado que pacientes de AR apresentam risco aumentado de infecções graves (48)), em especial infecções por Herpes-Zoster,
 - Descontinuação por EAs,
 - Mortalidade por doenças cardiovasculares (pacientes de AR apresentam risco elevado de doença cardiovasculares (25))

As buscas nas bases de dados eletrônicas recuperaram 217 estudos. Após a retirada das duplicatas, 143 estudos tiveram seus títulos e resumos lidos, dos quais 23 passaram para a etapa de leitura na íntegra. Desses, 15 foram excluídos (Apêndice II) e 8 foram incluídos ao final da RS (fluxograma abaixo – figura 1), sendo seis RS e dois registros referentes a um ECR, publicados entre 2019 e 2020.

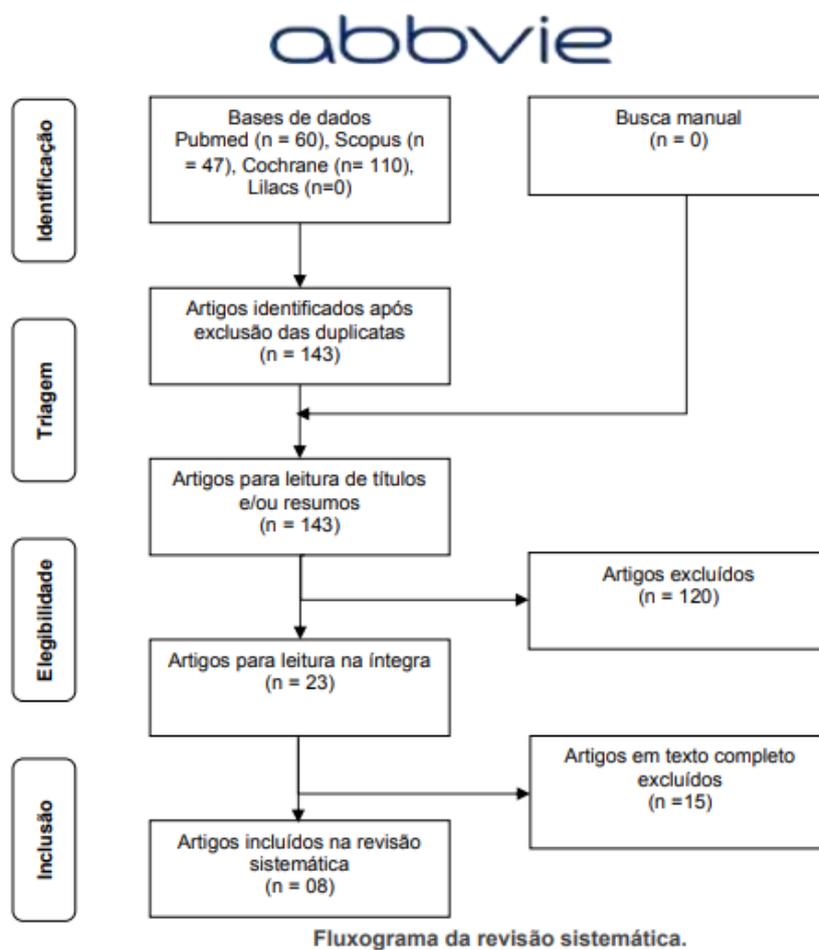


Figura 1: Fluxograma da revisão sistemática.

6.2 Avaliação crítica da demanda

A partir da avaliação crítica da demanda, a parecerista considerou a necessidade de especificar os desfechos, desenhos de estudo e tempo de acompanhamento de interesse. Assim, para eficácia, foi considerado o desfecho proposto pelo - *American College of Rheumatology* (ACR), o qual tem sido extensamente utilizado para a avaliação do desempenho dos medicamentos utilizados em AR, especialmente no âmbito dos ensaios clínicos. Trata-se de um desfecho composto, que inclui o julgamento do paciente, do médico e de exames laboratoriais, e que permite a comparabilidade entre diferentes tratamentos. ACR 50 representa uma melhora em 50% na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas e de 50% em pelo menos 3 dos seguintes parâmetros: 1) avaliação global da doença pelo paciente; 2) avaliação global da doença pelo médico; 3) avaliação da dor por meio de escala; 4) avaliação física por meio de questionário sobre incapacidade funcional; e 5) melhora em 1 das 2 provas inflamatórias de fase aguda (velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa). Além da medida composta do ACR 50, os desfechos relatados pelos pacientes foram incluídos como desfechos importantes e apresentados de forma específica. São eles: avaliação global pelo paciente, dor e fadiga. Para os desfechos de segurança, óbito foi considerado desfecho crítico. Eventos adversos graves e infecções graves foram incluídos como desfechos importantes. Uma vez que a mortalidade por doenças cardiovasculares representa grande impacto para pacientes com AR, o desfecho de óbito por doença cardiovascular foi incluído como desfecho importante. As estratégias de busca elaboradas pelo demandante e as bases de dados selecionadas foram consideradas adequadas. A reprodução da busca foi conduzida em setembro de 2020 e foi localizado um novo artigo, revisão sistemática com metanálise (26), com publicação após o período de buscas realizadas pelo demandante. Logo, com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, 01 estudo adicional foi incluído neste relatório.

6.3 Evidência Clínica

A evidência clínica de eficácia e segurança do upadacitinibe para pacientes com AR ativa moderada a grave é baseada em um ensaio clínico randomizado duplo cego, com acompanhamento por até 48 semanas e de oito revisões sistemáticas com metanálise. As características dos estudos incluídos estão apresentadas no Anexo 2.

No estudo clínico, tanto em comparação ao placebo + csDMARD como comparado ao adalimumabe + csDMARD, upadacitinibe trouxe melhoras significativas na incapacidade física mensurada pelo HAQ-DI, na dor, na fadiga, na rigidez matinal e na qualidade de vida mensurada pelo SF-36. Observou-se também que o upadacitinibe inibe a progressão radiográfica de forma significativa em relação ao placebo e de forma semelhante ao efeito de adalimumabe vs. placebo, apontando que é igualmente capaz de limitar o dano estrutural decorrente da progressão da AR (27). Nas revisões sistemáticas com metanálise, foi possível observar tendências semelhantes relacionada à remissão clínica, tendo o upadacitinibe maior taxa de remissão, mesmo que não seja significativa em relação ao

tofacitinibe e baricitinibe (2 e 4mg) (28), comparações entre o adalimumabe e os inibidores da JAK apresentaram resultados favoráveis para o upadacitinibe em relação a ACR20, ACR50, ACR70, em especial a ACR 50 e 70 e valores de SUCRA, quando comparado a baricitinibe (29, 30). Com relação a eventos adversos, as revisões sistemáticas com metanálise não demonstram superioridade significativa quando comparados aos outros inibidores da JAK

Os resultados são apresentados a seguir, por desfechos. As medidas sumárias foram extraídas dos estudos originais.

6.3.1 Perfil de Eficácia:

ACR 20

A medida ACR 20 é um desfecho importante, pois apesar de indicar benefício limitado proporcionado pelos tratamentos, tem a vantagem de permitir a comparabilidade e, em especial, a estimativa de medidas sumárias de forma indireta entre medicamentos que não dispõem de estudos *head-to-head*. Em uma metanálise de rede comparando Inibidores JAK para Artrite Reumatoide Moderada a Grave (28) em que foram incluídos 11 ECRs, quatro estudos tinham menos de 20% da população de pacientes com uso prévio de bDMARDs, enquanto, nos demais, todos os pacientes incluídos não tinham utilizado biológicos previamente. Para este desfecho, foram testadas cinco intervenções em 11 ECRs (para 12 semanas de tratamento), 5 intervenções de 7 ECRs (para 24 semanas de tratamento). Após 12 semanas de tratamento, o upadacitinibe 15mg em associação com csDMARD, apresentou maior mediana que os demais inibidores da JAK testados em associação, conforme seguem os valores da mediana ACR20 (IC 95%): upadacitinibe 15mg + csDMARD: 71,1 (61,6-79,8); tofacitinibe 5mg + csDMARD: 66,8 (56,3-76,3); baricitinibe 2mg + csDMARD: 65,3 (51,9-77,0) e baricitinibe 4mg + csDMARD: 65,0 (54,7-74,1). Em uso isolado, foram encontrados estudos apenas com upadacitinibe e tofacitinibe, sendo que o upadacitinibe 15mg (mediana: 66,7 (IC95%:52,3-78,9)) apresentou maior mediana que o tofacitinibe 5mg (mediana 58,3 (IC95%:27,9-42,9)). Para 24 semanas de tratamento, o upadacitinibe continuou apresentando maior valor de mediana que os demais e não havia estudos com upadacitinibe isolado. As medianas e IC95% encontrados seguem: upadacitinibe 15mg+ csDMARD: 69,7 (51,8-84,0); baricitinibe 4mg + csDMARD: 65,5 (52,6-76,4); tofacitinibe 5mg + csDMARD: 62 (48,8-74,1) e baricitinibe 2mg+ csDMARD: 60,4 (41,9-76,5).

Em outra revisão sistemática com metanálise (29) comparando tofacitinibe, baricitinibe, upadacitinibe, e filgotinibe com adalimumabe, foram incluídos 4 ECR e os resultados calculados, após 24 semanas, por Odds ratio (OR) e Intervalo de confiança de 95%.O baricitinibe 4mg (OR: 1,71 - IC95%: 1,31-2,23) seguido do upadacitinibe 15mg (OR: 1,49 - IC95%: 1,18-1,89) apresentaram maiores valores para a resposta a ACR20 quando comparados a adalimumabe 40mg.

Quando comparado o upadacitinibe com tofacitinibe, em associação com metotrexato, 5794 pacientes foram analisados em uma revisão sistemática que incluiu 9 estudos (26). A resposta ACR20 foi medida pelos valores de *Odds ratio* (IC95%) e SUCRA, em que o upadacitinibe 15 mg + MTX apresentou OR: 4,90 (2,62-9,82), SUCRA =

0,820, seguido de upadacitinibe 30 mg + MTX 4,69 (2,17-10,79), SUCRA = 0,762; tofacitinibe 10 mg + MTX OR: 3,87(2,44-6,68), SUCRA = 0,623, tofacitinibe 5 mg + MTX 3,23(2,09-5,91), SUCRA = 0,424; adalimumabe +MTX 2,98 (1,49-6,30), SUCRA = 0,371 e placebo + MTX (SUCRA = 0,001).

A comparação entre tofacitinib, baricitinibe, e upadacitinibe com placebo foi avaliada também em uma revisão sistemática com metanálise onde foram incluídos 20 estudos, totalizando 8986 pacientes.

O estudo clínico randomizado duplo cego incluído, pertencente ao projeto SELECT-COMPARE (27,31,32), avaliou a eficácia, por ACR20 comparando upadacitinibe com adalimumabe ou placebo, em tratamento concomitante com MTX, em pacientes com AR que haviam falhado ao tratamento anterior com MTX. No resultado após 12 semanas de tratamento, houve diferença significativa de 34,1% (IC 95%: 29,0-39,2, $p \leq 0,01$) em pacientes recebendo upadacitinibe + MTX com relação ao grupo placebo + MTX. Em comparação com ao adalimumabe + MTX, em 12 semanas, o upadacitinibe + MTX alcançou taxa de resposta ACR20 por diferença significativa ajustada de 7,5% (IC 95%: 1,2- 13,8; $p \leq 0,05$).

ACR50

Na metanálise de POPE et al. (28), foram incluídas sete intervenções de 11 ECRs (para 12 semanas de tratamento) e 5 intervenções de 7 ECRs (para 24 semanas de tratamento). Após 12 semanas de tratamento, o upadacitinibe 15mg em associação com csDMARD continuou apresentando maior mediana que os demais inibidores da JAK testados em associação, conforme seguem os valores da mediana ACR50 (IC 95%): upadacitinibe 15mg + csDMARD: 43,4 (33,4-54,5); tofacitinibe 5mg + csDMARD: 38,7 (28,6-49,8); baricitinibe 2mg + csDMARD: 37,1 (25,0-50,6) e baricitinibe 4mg + csDMARD: 36,7 (27,2-47,0). Em uso isolado, foram encontrados estudos apenas com upadacitinibe e tofacitinibe, sendo que o upadacitinibe 15mg (mediana: 38,5 (IC95%:25,3-53,2)) apresentou maior mediana que o tofacitinibe 5mg (mediana 30,4 (IC95%:18,3-45,5)). Para 24 semanas de tratamento o upadacitinibe continuou apresentando maior valor de mediana que os demais e não havia estudos com upadacitinibe isolado. As medianas e IC95% encontrados segue: upadacitinibe 15mg+ csDMARD: 50,4 (32,2-68,8); baricitinibe 4mg + csDMARD: 45,7 (32,9-58,3); tofacitinibe 5mg + csDMARD: 42 (29,5-55,6) e baricitinibe 2mg+ csDMARD: 40,4 (23,8-58,5). Em outra metanálise (29), o upadacitinibe 15 mg + MTX também apresentou taxa de resposta significativamente maior do que adalimumabe 40 mg + MTX (OR 1,50 – IC:95% 1,18 - 1,89)].

No estudo clínico randomizado duplo-cego (27), o upadacitinibe + MTX apresentou superioridade de 30,3% (IC95%: 25,6-35,0; $p \leq 0,001$) comparado ao placebo + MTX e 16,1% (IC95%: 9,9-22,3; $p \leq 0,001$) com o adalimumabe + MTX.

6.4 Remissão Clínica

Remissão clínica é o principal desfecho a ser alcançado, conforme recomendações recentes da Sociedade Brasileira de Reumatologia (13) e da *European League Against Rheumatism* (12). A atividade da doença, classificada

como remissão, baixa, moderada e alta, pode ser avaliada por medidas compostas. As principais são o índice de atividade de doença DAS28 (*Disease Activity Score 28*), o índice simplificado de atividade da doença (SDAI) e o índice clínico de atividade de doença (CDAI) (13). A remissão clínica é caracterizada como DAS28-PCR menor que 2,6; quando o valor é de 2,6 a <3,2 considera-se baixa atividade da doença e acima de 3,2 é média/alta atividade da doença. Na metanálise que incluiu 11 estudos, para este desfecho, foram incluídas 5 intervenções de 9 ECRs (para 12 semanas de acompanhamento) e 5 intervenções de 7 ECRs (para 24 semanas de acompanhamento). Para 12 semanas, o upadacitinibe 15mg + csDMARD apresentou uma taxa mediana de remissão de 29,8 (IC95%: 16,9-47,0) com SUCRA de 0,93; para tofacitinibe 5mg + csDMARD 24,3 (IC95%: 12,7-40,2) SUCRA:0,628; bacinibe 4mg + csDMARD: 22,8(IC95%: 11,8-37,5) SUCRA:0,549; bacinibe 2mg+ csDMARD: 20,1(IC95%: 8,6-37,4) SUCRA:0,393. Para 24 meses o upadacitinibe 15mg + csDMARD apresentou uma taxa mediana de remissão de 43,4 (IC95%: 24,1-64,6) com SUCRA de 0,954; para tofacitinibe 5mg + csDMARD 17,8 (IC95%: 8,7-31,8) SUCRA:0,265; bacinibe 4mg + csDMARD: 34,7(IC95%: 20,1-51,6) SUCRA:0,727; bacinibe 2mg+ csDMARD: 29,6(IC95%: 14,0-49,9) SUCRA:0,549.

No ECR duplo cego (27), os pacientes recebendo upadacitinibe + MTX por 12 semanas, obtiveram score DAS28-PCR <2,6 quando comparado ao grupo placebo + MTX apresentando diferença de 22,6% (IC95%18,6-26,5, $p < 0,001$) e, quando comparado ao adalimumabe + MTX, a diferença foi de 7,5% (IC95%: 1,2-13,8 $p < 0,05$). Após 26 semanas de tratamento, o upadacitinibe obteve 41% de remissão clínica medida por DAS28-PCR e 23% por CDAI, enquanto o adalimumabe obteve 27% DAS28-PCR e 14% por CDAI, com $p \leq 0,001$ e por CDAI (23% vs. 14%; p nominal $\leq 0,001$), assim como baixa atividade da doença por DAS28-PCR (55% vs. 39%; p nominal $\leq 0,001$).

6.5 Perfil de Segurança

Eventos adversos cardiovasculares

Foi realizada uma Revisão sistemática com metanálise para avaliar o risco cardiovascular de inibidores da JAK (33) – tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe. Na avaliação da relação entre os fármacos citados e todos eventos cardiovasculares, incluindo angina, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, estenose carótida, aneurisma da aorta, doenças vasculares cerebrais (acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório), embolia pulmonar, trombose venosa profunda e morte cardiovascular, os valores de *odds ratio* obtidos foram 0,63 (IC95%: 0,26-1,54, $p=0,31$) para o tofacitinibe, 1,21 (IC 95%: 0,51 - 2,83, $p=0,66$) para o baricitinibe e 3,29 (IC 95%:0,59 - 18,44, $p=0,18$) para o upadacitinibe. Para eventos adversos cardiovasculares importantes (da sigla em inglês MACE), caracterizados por infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte cardiovascular, os valores de *odds ratio* obtidos foram tofacitinibe 0,93 (IC 95%: 0,18-4,67, $p=0,93$), baricitinibe 0,55 (IC 95%: 0,15-2,05, $p=0,38$) e upadacitinibe 1,55 (IC 95%: 0,16-15,15, $p=0,70$). Em relação aos eventos de tromboembolismo venoso, caracterizados por embolia pulmonar e trombose venosa profunda, o tofacitinibe apresentou *odds ratio* no valor de 0,17 (IC 95%: 0,03-1,05, $p=0,06$), baricitinibe 2,33 (IC 95%: 0,62-8,75, $p=0,21$) e upadacitinibe 1,77 (IC 95%: 0,20-16,00, $p=0,61$). Os eventos adversos cardiovasculares, apesar de apresentarem variações entre os

fármacos estudados, não tiveram diferença estatisticamente significativa entre si e com o placebo. No ensaio clínico para avaliar a eficácia e segurança de upadacitinibe (27), quando comparado a placebo e adalimumabe, cerca de 0,6% dos pacientes recebendo adalimumabe apresentaram eventos cardiovasculares graves, enquanto nenhum caso foi identificado no grupo que recebeu upadacitinibe. Eventos relacionados a tromboembolismo venoso foram observados em 0,3% dos pacientes recebendo upadacitinibe e em 0,9% dos pacientes recebendo adalimumabe. Nenhuma morte ocorreu no grupo tratado com upadacitinibe, enquanto dois pacientes vieram a óbito no grupo de adalimumabe.

Eventos Adversos Graves

A avaliação de eventos adversos graves em revisões sistemáticas com metanálise em rede foram caracterizadas pelo índice SUCRA (29)(30). Os valores SUCRA variam de 0 a 100%. Quanto mais alto o valor do SUCRA e mais próximo de 100%, maior a probabilidade de uma terapia ser a melhor ou uma das melhores para o desfecho medido. Os resultados obtidos não apresentaram diferenças significativas dentre os iJAK e estão representados a seguir a partir do melhor resultado para este desfecho para o pior: Adalimumabe 40 mg + MTX: SUCRA: 0.731(29) e 0,658(30); Tofacitinibe 5 mg + MTX: SUCRA: 0.499(29) e 0,464(30); Upadacitinibe 15 mg + MTX: SUCRA: 0.491(29) e 0,343(30); e Baricitinib 4 mg + MTX: 0.234(29).

Infecção grave

Uma revisão sistemática (34) que avaliou risco de infecções graves pelo uso de inibidores da JAK, com um total de 21 estudos elegíveis, sendo 11 com tofacitinibe (5888 pacientes), 6 com baricitinibe (3520 pacientes) e 4 com upadacitinibe (1736 pacientes), demonstrou que o risco relativo (IC95%) para 100 pacientes/ano foi de 1,22 (0,60-2,45) para tofacitinibe; 0,80 (0,46-1,38) para baricitinibe e 1,14 (0,24-5,43) para upadacitinibe. Realizando comparações indiretas entre os três JAKi usando meta-análise de rede, não houve nenhuma diferença significativa no risco de infecção grave. Usando a abordagem SUCRA para classificar risco de infecção grave, baricitinibe foi associado ao menor risco e tofacitinibe ao mais alto. Na revisão sistemática que avalia eficácia e segurança de inibidores da JAK, que incluiu 20 estudos clínicos somando 8982 pacientes (26), em todos os grupos de tratamento (tofacitinibe, bericitinibe e upadacitinibe), a incidência geral de infecções graves (excluindo herpes zoster) foi semelhante ao placebo (RR: 1,42 – IC95% 0,93-2,17, p= 0,10) sem heterogeneidade ($I^2= 0\%$, p=0,94). A evidência para risco de infecção grave é baixa.

Herpes zoster

Os resultados apresentados na revisão sistemática que avaliou o risco de herpes zoster (HZ) para tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe (34) mostrou que o baricitinibe apresenta maior risco, conforme demonstrado nos resultados a seguir, considerando risco relativo (IC95%) a cada 100 pacientes/ano. O risco relativo estimado para HZ comparado ao placebo foi de 1.38 (0.66-2.88) para tofacitinibe, 2.86 (1.26-6.50) para baricitinibe e 0.78 (0.19-3.22) para upadacitinibe, com heterogeneidade estatística 0% (0%-7.5%). Achados semelhantes foram encontrados quando observado para a análise da combinação tofacitinibe + methotrexate. Em outra revisão sistemática (29), foi

avaliada pela SUCRA a probabilidade de infecção por herpes zoster comparando placebo a inibidores da JAK + MTX: 0.743; filgotinibe 200 mg + MTX: 0.683; filgotinibe 100 mg + MTX: 0.680; adalimumabe 40 mg + MTX: 0.499; tofacitinibe 5 mg + MTX: 0.325; upadacitinibe 15 mg + MTX: 0.306; baricitinibe 4 mg + MTX: 0.263. Na revisão sistemática que avalia o risco para HZ com uso de tofacitinibe, bericitinibe e upadacitinibe (26), o alto risco de infecção por HZ foi observado somente com baricitinibe 4 mg (RR: 3.81; $p=0.01$) comparado com placebo e não foi observado com baricitinibe 2 mg (RR: 2.32; $p=0.44$); tofacitinibe (RR: 1.66; $p=0.63$ [5 mg] e RR: 6.94; $p=0.06$ [10 mg]); ou upadacitinibe (RR: 1.41; $p=0.09$ [15 mg] e RR: 2.96; $p=0.09$ [30 mg]). A qualidade da evidência é baixa devido ao amplo intervalo de confiança e pequeno número de pacientes inseridos na análise (Tabela 3 a 8).

Tabela 3: Eficácia comparativa de inibidores de JAK para artrite reumatóide moderada a grave. Elaboração própria, a partir de POPE (2020) (28).

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Upadacitinibe	Placebo			
ACR50											
11	ECR	Não grave	Grave*	Não grave	Não grave	Nenhuma	-	-	43(33,4-54,5)	⊕⊕⊕○ MODERADA	Importante
Remissão Clínica											
9	ECR	Não grave	Grave*	Não grave	Não grave	Nenhuma	-	-	29,8(16,9-47,0)	⊕⊕⊕○ MODERADA	Importante
ACR20											
11	ECR	Não grave	Grave*	Não grave	Não grave	Nenhuma	-	-	71,1(61,6-79,8)	⊕⊕⊕○ MODERADA	Importante

*heterogeneidade da população estudada

Tabela 4: revisão sistemática e meta-análise do risco de infecção com inibidores de JAK de pequenas moléculas na artrite reumatóide. Elaboração própria, a partir de Bechman (2019) (34).

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Upadacitinibe	Placebo			
Risco de Infecção Grave											
4	ECR	Grave**	Grave*	Não grave	Não grave	Nenhuma	490	496	1,14 (0,24-5,43)	⊕⊕○○ BAIXA	Crítico
Herpes Zoster											
4	ECR	Grave**	Grave*	Não grave	Não grave	Nenhuma	166	139	2,41 (0,66-6,18)	⊕⊕○○ BAIXA	Importante

*heterogeneidade da população estudada **pequeno número de pacientes incluídos

Tabela 5: Eficácia e segurança relativas de tofacitinibe, baricitinibe, upadacitinibe e filgotinibe em comparação com adalimumabe em pacientes com artrite reumatóide ativa. Elaboração própria a partir de Lee (2020) (29)

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Upadacitinibe	Placebo			
ACR20											
4	ECR	Não grave	Grave*	Não grave	Não grave	Nenhuma	439	232	3,83 (3,09-4,76)	⊕⊕⊕○ MODERADA	Importante
Eventos Adversos Graves											
4	ECR	Grave**	Grave*	Não grave	Não grave	Nenhuma	24	19	0,96 (0,13-6,07)	⊕⊕○○ BAIXA	Crítico
Herpes Zoster											
4	ECR	Grave**	Grave*	Não grave	Não grave	Nenhuma	5	3	0,94(0,16-6,03)	⊕⊕○○ BAIXA	Importante

*heterogeneidade da população estudada **pequeno número de pacientes incluídos

Tabela 6: Comparação da eficácia e segurança de tofacitinibe e upadacitinibe em pacientes com artrite reumatóide ativa. Elaboração própria a partir de Song (2019) (30).

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Upadacitinibe	Placebo			
ACR20											
4	ECR	Não grave	Grave*	Não grave	Não grave	Nenhuma	439	232	3,83 (3,09-4,76)	⊕⊕⊕○ MODERADA	Importante
Eventos Adversos Graves											
4	ECR	Grave**	Grave*	Não grave	Não grave	Nenhuma	24	19	0,96 (0,13-6,07)	⊕⊕○○ BAIXA	Crítico
Herpes Zoster											
4	ECR	Grave**	Grave*	Não grave	Não grave	Nenhuma	5	3	0,94(0,16-6,03)	⊕⊕○○ BAIXA	Importante

*heterogeneidade da população estudada **pequeno número de pacientes incluídos

Tabela 7: Impacto dos inibidores da Janus quinase no risco de eventos cardiovasculares em pacientes com artrite reumatoide. Elaboração própria a partir de Xie (2019) (33).

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Upadacitinibe	Placebo			
Eventos Cardiovasculares											
5	ECR	Não grave	Grave*	Não grave	Não grave	Nenhuma	285	115	3,29(0,59-18,44) p:0,31	⊕⊕⊕○ MODERADA	Importante

*heterogeneidade da população estudada

Tabela 8: Eficácia e segurança de tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe para artrite reumatóide. Elaboração própria a partir de Wang (2020).

Nº dos estudos	Avaliação da qualidade da evidência						Nº de pacientes		Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Upadacitinibe	Placebo			
ACR20											
15	ECR	Grave*	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhuma	3088	1310	2.03 (1.87-2.20)	⊕⊕⊕○ MODERADA	Crítico
Eventos Adversos Graves											
18	ECR	Grave**	Grave*	Não grave	Não grave	Nenhuma	238	163	1.11 (0.86-1.42)	⊕⊕○○ BAIXA	Crítico
Infecção Grave											
14	ECR	Grave**	Grave*	Não grave	Não grave	Nenhuma	60	145	1.42 (0.93-2.17)	⊕⊕○○ BAIXA	Importante
Herpes Zoster											
10	ECR	Grave**	Grave*	Não grave	Não grave	Nenhuma	47	64	2.57 (1.43-4.62)	⊕⊕○○ BAIXA	Importante
Eventos tromboembólicos venosos											
3	ECR	Grave**	Grave*	Não grave	Grave***	Nenhuma	3	1	2.34 (0.34-15.92)	⊕○○○ MUITO BAIXA	Importante

*heterogeneidade da população estudada **pequeno número de pacientes incluídos *** amplo intervalo de confiança

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.2 Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-minimização para estimar os custos médicos diretos associados ao uso de upadacitinibe comparado ao baricitinibe para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a tratamentos prévios com csDMARD. O upadacitinibe, entre os medicamentos da classe, apresentou-se mais efetivo e de menor custo, o que o torna a alternativa dominante em relação aos comparadores em uma possível análise de custo-efetividade, o que poderia, neste caso, apesar do demandante não ter apresentado esta análise, não há prejuízo na avaliação da tecnologia.

Em relação ao baricitinibe, existe suficiente evidência para assumir que apresenta perfil de eficácia e segurança equivalente ao upadacitinibe em pacientes com AR moderada a grave e resposta inadequada a csDMARDs, neste caso podendo ser indicada uma análise de custo-minimização entre as duas tecnologias. O baricitinibe foi incorporado pela CONITEC em março 2020, mas ainda não incorporado no PCDT para AR (5). Entre o baricitinibe e upadacitinibe, verificamos resultados semelhantes relacionados à eficácia quando comparamos como um dos desfechos a medida de AR20 (upadacitinibe 15mg RR:1,96 (IC95%:1,68-2,28) e baricitinibe 2mg RR:1,73(1,38-2,16) e 4mg, RR:1,85(1,63-2,11)) e à segurança quando comparamos medida de desfecho para eventos adversos (upadacitinibe 15mg RR:1,14 (IC95%:1,02-1,27) e baricitinibe 2mg RR:1,01(0,92-1,11) e 4mg, RR:1,13(1,02-1,24)). Para melhor demonstrar a dominância do upadacitinibe em relação às outras alternativas, foi realizada análise comparando o custo do upadacitinibe com os demais tratamentos com DMARDs biológicos e inibidores da JAK presentes no SUS para esta linha de tratamento, para apresentar uma visão geral dos custos do tratamento da AR no SUS. Segundo PCDT (5) para tratamento de AR, o tratamento farmacológico de segunda e terceira linhas recomenda a utilização de abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe, tocilizumabe ou tofacitinibe.

Quadro 2: Características do estudo de custo-minimização elaborado pelo demandante para a comparação entre upadacitinibe e baricitinibe

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo minimização	Parcialmente adequado. Não houve prejuízo da avaliação pois o tratamento com o medicamento avaliado tem menor custo e maior efetividade, exceto quando comparado ao baricitinibe, o que justificaria a custo-minimização

2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Upadacitinibe X baricitinibe e demais tratamentos com DMARDs biológicos e inibidores da JAK presentes no SUS para esta linha de tratamento	Adequada à perspectiva do SUS
3. População em estudo e subgrupos	pacientes adultos (≥ 18 anos) com artrite reumatoide moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais tratamentos prévio com csDMARD ou bDMARD.	Adequado ao pedido de incorporação
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Não utilizados	Adequado
5. Horizonte temporal	2 anos	Por se tratar de uma doença crônica um horizonte <i>lifetime</i> seria desejável.
6. Taxa de desconto	Não foi aplicada taxa de desconto	Taxa conforme horizonte temporal
7. Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
8. Medidas da efetividade	Assumida efetividade equivalente entre as tecnologias avaliadas	Adequada ao desenho do estudo
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não utilizado	Adequado
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Mensurados custos médicos diretos: custos com medicamentos, custos de administração de medicamentos, custos associados a cadeia fria e desperdícios destes medicamentos. Foi assumida que a incorporação de upadacitinibe não altera custos de monitoramento, como custos associados a exames, testes e consultas, e, por isso, estes não foram considerados na análise	Adequada à perspectiva da análise.
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real brasileiro	Adequado
12. Método de modelagem	Não utilizado	Adequado
13. Pressupostos do modelo	Não utilizado	Adequado
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Considerando que a ACM dispensa a comparação de custos com medidas de efetividade clínica, comparando apenas custos médicos diretos, não foi realizada análise de sensibilidade probabilística (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis, PSA</i>). Foi desenvolvida uma análise de sensibilidade univariada (<i>One-Way Sensitivity Analysis, OWSA</i>) para a análise de custo-minimização.	Não foram incluídos parâmetros críticos do modelo, em especial o custo do tratamento

O demandante considerou para a determinação do custo anual agregado de tratamento, a determinação do número de doses anuais e número de unidades de cada medicamento consumido por dose utilizando o PCDT (5) como base para a determinação da posologia dos tratamentos e para baricitinibe e upadacitinibe tomaram como base a dose recomendada nas bulas registradas pela Anvisa. No caso de posologias baseadas em peso corporal, foi adotado como referência o peso médio calculado de um indivíduo maior de 18 anos de idade, 67,19 kg, tomando

como referência dados do SIDRA/IBGE (35). A Tabela 10 exibe a unidade, em miligramas, e posologia de cada tratamento, assim como o correspondente número de unidades por dose, considerando que não haveria compartilhamento de dose:

Tabela 8: Unidade, posologia e número de unidades por dose para cada tratamento.

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

Fonte: relatório técnico demandante

Para determinação do número de doses no primeiro ano de tratamento e no ano seguinte de manutenção, o demandante adotou como referência um período de 52 semanas por ano e a posologia descrita na Tabela 10 e considerou o alinhamento aos cálculos realizados pela Secretaria-Executiva da CONITEC e constantes no Relatório de Recomendação da CONITEC nº 510 de Fevereiro/2020 (36). O resultado é exibido na Tabela 11.

Tabela 9: Quantidade de doses no primeiro ano e no ano de manutenção para cada tratamento.

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

Fonte: Relatório técnico demandante

Os custos unitários dos medicamentos para as unidades descritas na Tabela 10 foram obtidos do Painel de Preços, sistema do Ministério da Economia que divulga as compras públicas homologadas no Sistema de Compras do Governo Federal. Para tofacitinibe, o demandante considerou o custo unitário já com a desoneração de PIS/COFINS e isenção ICMS, tirando do preço de compra (R\$ 21,35) 28,75% referente a esses impostos. Ressaltamos que o medicamento não possui exoneração até o momento e nem é possível afirmar que será desonerado. No caso de baricitinibe, custo unitário adotado teve como referência o custo proposto pelo fabricante, presente no Relatório de Recomendação da CONITEC sobre a tecnologia, também desonerado de PIS/COFINS e isento de ICMS (36). O upadacitinibe tem como preço proposto pelo demandante R\$30,00/unidade (R\$900,00/mês) isento dos impostos incidentes (PIS/COFINS e ICMS) (36).

Quanto ao custo de administração de medicamentos, dentre os tratamentos analisados nesta ACM, DMARD biológicos devem ser administrados por via subcutânea ou intravenosa, em estabelecimentos de saúde. A base, a partir do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP – Procedimento: 03.01.10.001-2 Administração de medicamentos na atenção especializada) (37), tem como valor do procedimento de administração de medicamentos na Atenção Especializada R\$ 0,63 (Setembro, 2020). Para analisar o valor reembolsado pelo SUS considerando tanto custos diretos quanto indiretos (mais de acordo com a demanda do procedimento), o demandante utilizou estudo realizado em 2016 (38), e, considerando a taxa média de câmbio do período do estudo, o valor adotado na presente análise de custo-minimização é de R\$47,30/infusão.

Também foram considerados os custos de cadeia fria e desperdícios. Segundo Ferreira e colaboradores (39), DMARDs biológicos requerem armazenamento a uma faixa de temperatura específica (abaixo da temperatura ambiente) para garantia da qualidade dos medicamentos. Sendo assim, há custos relacionados a logística da cadeia fria e também custos de desperdícios, resultado da perda física de alguns medicamentos. O estudo estima que estes

custos representem 4,46% dos custos de aquisição dos medicamentos. Os inibidores da JAK, upadacitinibe, baricitinibe e tofacitinibe, por serem de administração oral, não requerem armazenamento em cadeia fria e, por isso, evitam quaisquer custos associados. Os custos anuais para o primeiro ano, para o ano de manutenção e o acumulado para cada tratamento encontra-se abaixo na tabela 12:

Tabela 10: Custos anuais para o primeiro ano, para o ano de manutenção e o acumulado para cada tratamento

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

Fonte: Relatório técnico do demandante

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

Na análise de sensibilidade, foi utilizada a univariada, já que o método utilizado (ACM) não compara os custos com efetividade clínica, apenas os custos médicos diretos. O demandante utilizou como valores dos parâmetros variação em 20%, de forma que se assumiu o limite superior como sendo 120% do valor do caso base e o valor inferior, 80% do caso base. No caso do parâmetro de custo de administração de medicamentos, adotou como limite inferior valor de R\$ 0,63, referente ao valor do procedimento de administração de medicamentos na Atenção Especializada, obtido do SIGTAP.

Na análise de sensibilidade tomando o comparador como base, baricitinibe, os parâmetros de maior impacto são os custos de aquisição de upadacitinibe e baricitinibe, seguido do número de doses dos medicamentos nos anos de indução e manutenção. (Figura 2)

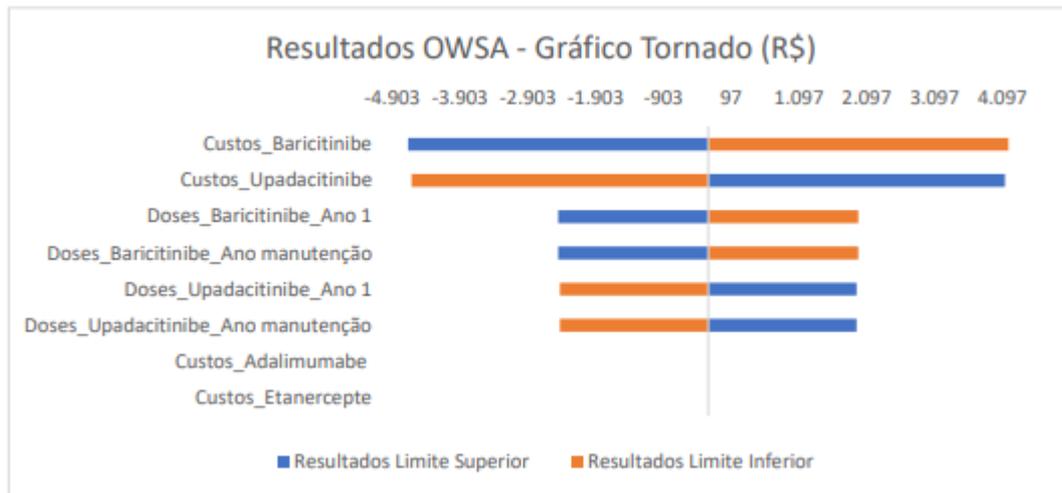


Figura 2: Gráfico Tornado para OWSA (comparação upadacitinibe vs baricitinibe)

Fonte: relatório técnico demandante

7.3 Impacto orçamentário

O demandante apresentou análise de impacto orçamentário para estimar os recursos financeiros necessários para a implementação do upadacitinibe no cuidado a pacientes com artrite reumatoide moderada a grave e com resposta inadequada ou intolerância aos tratamentos de primeira etapa com csDMARD.

Para a estimativa da população-alvo, o demandante considerou como base o número de pacientes identificados na base ambulatorial de medicamentos (base AM) do DATASUS (40) a cada ano, de 2016 até 2019. Para isso, filtrando os códigos de Classificação Internacional de Doenças (CIDs) referentes à artrite reumatoide: M05.3 (artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas), M05.8 (artrite reumatoide soro-positiva não especificada), M06.0 (artrite reumatoide soro-negativa) e M06.8 (outras artrites reumatoides especificadas). Dentre os pacientes com artrite reumatoide identificados na extração, foram filtrados somente os indivíduos sob tratamento com bDMARDs ou inibidores da JAK, adotados como comparadores, a fim de se obter o número de pacientes elegíveis ao tratamento com upadacitinibe (Tabela 13).

O demandante adotou como comparadores para comporem os cenários avaliados nesta análise de impacto orçamentário (AIO), todos tratamentos farmacológicos de segunda e terceira linhas contemplados no PCDT, além de baricitinibe já incorporado no SUS por recomendação da CONITEC.

Tabela 11: Número de pacientes por tratamento identificados no DATASUS de 2016 até 2019.

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

Fonte: relatório técnico demandante

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

A participação de mercado (*market-share*) adotada para cada tratamento foi baseada no número de pacientes identificados no DATASUS (40) (base de medicamentos) sob tratamento com os medicamentos comparadores em análise (bDMARD ou tsDMARD) no período entre janeiro e dezembro de 2019. Tofacitinibe foi incorporado no SUS no final de 2016, porém pacientes tratados com o medicamento foram identificados no DATASUS (40) primariamente ao final de 2018, assumindo que haveria um aumento na participação de mercado de tofacitinibe pelos anos subsequentes a 2019. Durante o período em análise, o baricitinibe ainda não estava incorporado no SUS e, por isso, não foi identificado na base de dados do DATASUS. Conforme tabela 14 abaixo:

Tabela 12: Market-share dos tratamentos no SUS em 2019.

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

Fonte: Relatório Técnico demandante

Dada a incorporação de baricitinibe ao SUS em 2020 (36), o demandante considera que o tratamento apresentará aumento na sua participação progressivamente ao longo dos anos subsequentes, alinhando o aumento na participação de baricitinibe à projeção feita pelo fabricante do baricitinibe e disponível no Relatório de Recomendação da CONITEC sobre a tecnologia (36).

Tabela 13: Market-share ao longo do horizonte temporal no cenário base com baricitinibe e sem upadacitinibe.

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

O cenário projetado pelo demandante para a incorporação de upadacitinibe e crescimento na participação de mercado da tecnologia, adota como referência a projeção do baricitinibe, conforme Relatório de Recomendação da CONITEC sobre a tecnologia (36). Foi escolhido o baricitinibe por ser medicamento com mecanismo de ação semelhante e mesma via de administração que upadacitinibe. Sendo assim, adotou-se uma participação de 2,0% no primeiro ano, 6,0% no segundo, 10,0% no terceiro, 12,0% no quarto e 15,0% no quinto. A partir disso, desenvolveu-se dois cenários:

- Cenário Projetado 1: o aumento progressivo da participação de mercado de upadacitinibe representa uma diminuição proporcional e homogênea na participação de mercado de todos os outros tratamentos (tabela 16);
- Cenário Projetado 2 (alternativo): o aumento progressivo da participação de mercado de upadacitinibe representa uma diminuição equivalente na participação de mercado de baricitinibe e tofacitinibe. Vistas as semelhanças de mecanismo de ação e de via de administração entre upadacitinibe, baricitinibe e tofacitinibe, assume-se que a incorporação de upadacitinibe ao SUS diminuiria somente a participação de mercado dos outros inibidores da JAK já incorporados (tabela 17).

Tabela 14: Market-share ao longo do horizonte temporal no Cenário Projetado 1.

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

Fonte: Relatório Técnico demandante

Tabela 15: Market-share ao longo do horizonte temporal no Cenário Projetado 2 – alternativo.

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

Fonte: Relatório Técnico demandante

7.4 Resultados

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

Número anual de pacientes identificados no DATASUS:

Ano 2016- 49070 pacientes

Ano 2017 – 54230 pacientes

Ano 2018 – 57344 pacientes

Ano 2019 – 61833 pacientes

A projeção de crescimento anual da população-alvo para os anos 2020-2025 resultou em:

Ano 2020 – crescimento anual 6,7%

Ano 2021 – crescimento anual 6,3%

Ano 2022 – crescimento anual 5,9%

Ano 2023 – crescimento anual 5,6%

Ano 2024 – crescimento anual 5,3%

Ano 2025 – crescimento anual 5,0%

Com base neste crescimento anual, foi projetado o número de pacientes elegíveis a cada tratamento no Cenário Base (com baricitinibe) e no Cenário Projetado 1 (tabela 18).

Tabela 16: Número de pacientes elegíveis por tratamento no Cenário Projetado 1.

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

Fonte: Relatório Técnico demandante

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

Tabela 17: Impacto orçamentário no Cenário Base e Cenário Projetado 1

Impacto Orçamentário	Cenário Base	Cenário Projetado 1	Incremental
2021	R\$ 1.075.113.707,76	R\$ 1.068.852.577,00	-R\$ 6.261.130,76
2022	R\$ 1.065.129.421,12	R\$ 1.049.494.660,63	-R\$ 15.634.760,49
2023	R\$ 1.104.392.383,75	R\$ 1.078.657.444,32	-R\$ 25.734.939,43
2024	R\$ 1.148.138.875,49	R\$ 1.117.106.518,36	-R\$ 31.032.357,14
2025	R\$ 1.194.097.547,17	R\$ 1.154.787.236,48	-R\$ 39.310.310,70
Acumulado em 5 anos	R\$ 5.586.871.935,30	R\$ 5.468.898.436,79	-R\$ 117.973.498,51

Após 5 anos da incorporação de upadacitinibe ao SUS, a economia ao sistema público de saúde seria de aproximadamente 118 milhões de reais acumulados no Cenário Projetado 1.

Com base no crescimento anual da população elegível descrito na Tabela 18, foi possível estimar o número de pacientes elegíveis a cada tratamento no Cenário Projetado 2 (alternativo), que assume que o aumento progressivo da participação de upadacitinibe no mercado representaria uma diminuição equivalente na participação de mercado de baricitinibe e tofacitinibe. O número de pacientes no Cenário Base é o mesmo observado na Seção anterior.

Tabela 18: Número de pacientes elegíveis por tratamento no Cenário Projetado 2.

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

Fonte: Relatório Técnico demandante

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

Tabela 19: Impacto orçamentário no Cenário Base e Cenário Projetado 2

Impacto Orçamentário	Cenário Base	Cenário Projetado 2	Incremental
2021	R\$ 1.075.113.707,76	R\$ 1.074.923.193,47	-R\$ 190.514,29
2022	R\$ 1.065.129.421,12	R\$ 1.064.526.008,56	-R\$ 603.412,56
2023	R\$ 1.104.392.383,75	R\$ 1.103.333.580,01	-R\$ 1.058.803,74
2024	R\$ 1.148.138.875,49	R\$ 1.146.804.571,65	-R\$ 1.334.303,85
2025	R\$ 1.194.097.547,17	R\$ 1.192.349.993,15	-R\$ 1.747.554,02
Acumulado em 5 anos	R\$ 5.586.871.935,30	R\$ 5.581.937.346,84	-R\$ 4.934.588,46

O resultado obtido mostra que, ao final de 5 anos após a incorporação de upadacitinibe ao SUS, a economia para o sistema público de saúde poderá atingir aproximadamente 5 milhões de reais.

Na análise de sensibilidade o demandante desenvolveu uma OWSA com o objetivo de verificar qual o parâmetro utilizado no modelo é mais representativo no resultado final do impacto incremental. Os valores de todos os parâmetros foram variados em 20%, de forma que se assumiu o limite superior como sendo 120% do valor do caso base e o valor inferior 80% do caso base. No caso do parâmetro de custo de administração de medicamentos, adotou-se como limite inferior, valor de R\$ 0,63, referente ao valor do procedimento de administração de medicamentos na Atenção Especializada, obtido do SIGTAP. Os parâmetros de maior impacto na economia gerada ao SUS com a incorporação de upadacitinibe no Cenário Projetado 1 são os custos de aquisição e o número de doses de upadacitinibe, os quais possuem baixo nível de incerteza associado, uma vez que a dosagem segue a recomendação em bula e o custo de aquisição se refere ao preço proposto pela demandante no presente documento. Nota-se também que o número de pacientes elegíveis representa impacto no resultado final, porém, continua associado à economia para o Ministério da Saúde ao final de 5 anos, mesmo com a variação do limite superior (Figura 3)

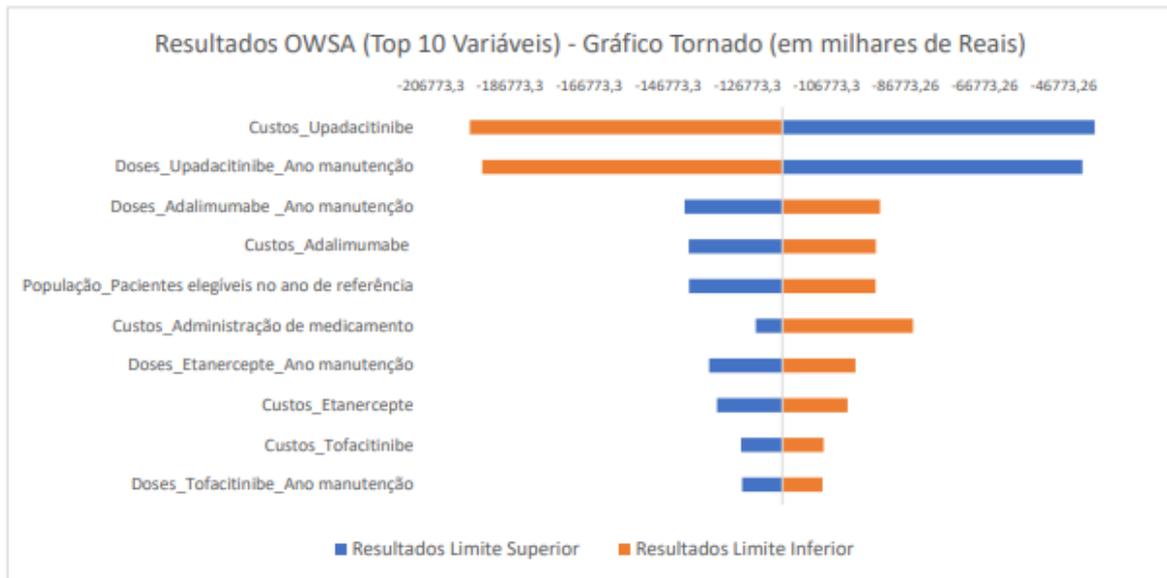


Figura 3: Resultados OWSTA (TOP 10 VARIÁVEIS)

A análise de sensibilidade determinística para o resultado com o Cenário Projetado 2 (alternativo) aponta que os parâmetros de maior impacto no resultado final são os custos de aquisição e a quantidade de doses anuais de manutenção de upadacitinibe, respectivamente. Os custos de aquisição e a quantidade de doses nos anos de manutenção para tofacitinibe e baricitinibe também são relevantes. Apesar da variação de alguns limites para estes parâmetros indicarem para um aumento no impacto orçamentário, são parâmetros que estão associados a um baixo nível de incerteza (Figura 4).

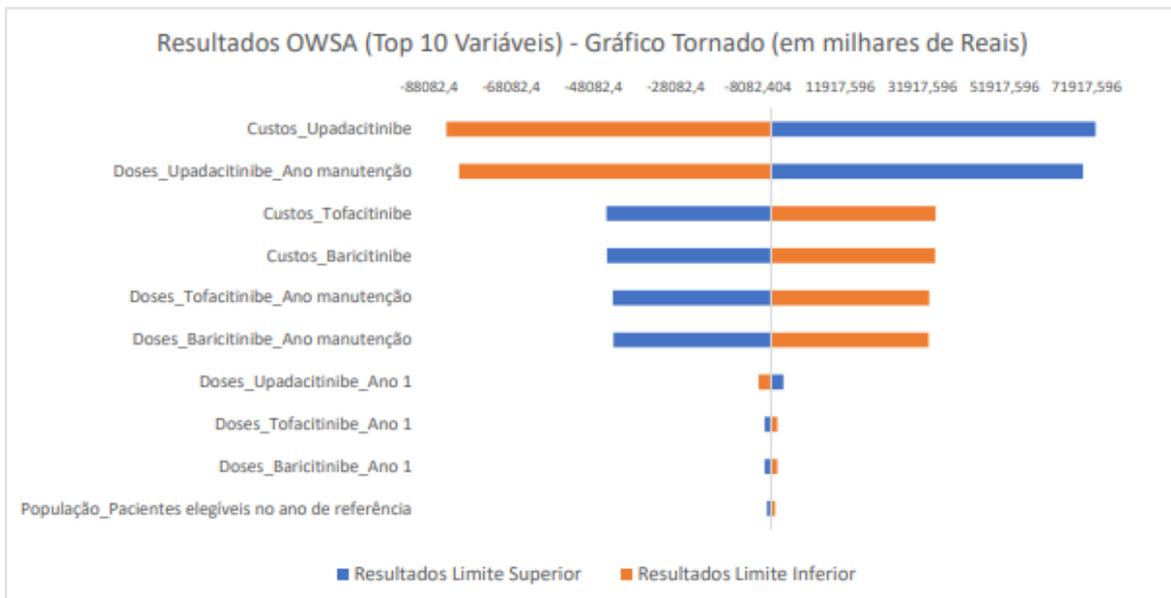


Figura 4: Resultados OWSTA (TOP 10 VARIÁVEIS)

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

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

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadá):

A Agência Canadense para Drogas e Tecnologias em Saúde (da sigla em inglês, CADTH) publicou suas recomendações sobre reembolso de upadacitinibe (41). O medicamento está indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave e com resposta inadequada ou intolerância a metotrexato. O CADTH recomenda que o tratamento seja reembolsado para uso em monoterapia ou em combinação com csDMARDs no tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave somente caso os seguintes critérios sejam atendidos:

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

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Austrália):

O Comitê Consultivo de Benefícios Farmacêuticos (PBAC) da Austrália publicou suas recomendações acerca do reembolso de upadacitinibe (42). O medicamento é indicado para tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide grave. O PBAC recomenda a inclusão de upadacitinibe na lista do *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) do Departamento de Saúde do governo australiano sob o critério base de custo-minimização contra o DMARD biológico menos custoso no tratamento de AR. O PBAC destacou que, apesar de a necessidade clínica de um tratamento adicional ser baixa, a inclusão de uma nova alternativa terapêutica pode ser útil para alguns pacientes. A inclusão de Rinvoq® (upadacitinibe) na lista do PBS não acarretaria em custos adicionais.

European Medicines Agency – União Européia

A Agência da União Européia incorporou o Rinvoq para pacientes com artrite reumatóide moderada ou grave que não pode ser controlada de forma adequada com medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença ou se o doente não puder tomar estes medicamentos. Pode ser usado sozinho ou com metotrexato ou outro medicamento para a artrite reumatóide. A aprovação do upadacitinibe pela União Européia foi apoiada por dados do programa global de artrite reumatóide de Fase 3 SELECT, que avaliou quase 4.400 pacientes com artrite reumatóide ativa moderada a grave.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Inglaterra

Em processo de análise, a qual está suspensa devido à pandemia por Covid-19.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

No ClinicalTrials utilizou-se o termo “*Rheumatoid Arthritis*”. No Cortellis™, empregou-se a seguinte estratégia de busca: *Indications & Therapy (Active Indications (Rheumatoid arthritis)) AND Current Development Status (Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3)*.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os estudos de eficácia que testaram o medicamento que é objeto de análise desta demanda por incorporação: upadacitinibe. Da mesma forma, não se consideraram os medicamentos contemplados no PCDT da Artrite Reumatoide e o baricitinibe, que teve recentemente decisão favorável à incorporação, pela Conitec (44,45).

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

Diante ao exposto, no horizonte foram detectadas **quatro** tecnologias para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos (Quadro 4).

Quadro 3 - Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos.				
Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais MMCDs não biológicos e biológicos.
Filgotinibe	Inibidor de JAK-1	• Oral	• Fase 3 ^b	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Oloquizumabe	Antagonista do receptor IL-6	• Subcutânea	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Otilimabe	Modulador do receptor GM-CSF	• Subcutânea	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro

Sarilumabe	Antagonista do receptor IL-6	• Subcutânea	• Fase 3 ^b	ANVISA Sem registro FDA e EMA Registrado (2017)
------------	------------------------------	--------------	-----------------------	--

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

Atualizado em: 31/8/2020.

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

^a Recrutando;

^b Concluído.

O filgotinibe é um inibidor da Janus quinase 1 (Jak-1) de uso oral, que apesar dos estudos de fase 3 estarem concluídos desde 2019, ainda não possui registro em nenhuma das agências pesquisadas até última atualização dessa análise. Os estudos foram conduzidos a fim de se avaliar a eficácia e segurança do uso do filgotinibe em monoterapia, associado ao metotrexato ou a um MMCD, comparado ao placebo e ao adalimumabe (46-50). Há informações recentes de que o registro do filgotinibe foi negado pelo FDA, que solicitou maiores informações sobre estudos, pois mostra haver alteração no esperma dos pacientes que utilizaram o medicamento na pesquisa clínica (46).

O oloquizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, antagonista do receptor de interleucina-6 (IL-6), de aplicação subcutânea. Atualmente, os estudos fase 3 de pesquisa clínica estão em fase de recrutamento, cujo objetivo é avaliar a eficácia e segurança do oloquizumabe em monoterapia e associado ao metotrexato contra placebo e adalimumabe. Esse medicamento ainda não possui registro em nenhuma das agências pesquisadas (46-50).

O otilimabe é um modulador do fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), de uso subcutâneo, que até última atualização dessa análise, ainda não possui registro em nenhuma das agências pesquisadas. Existem quatro estudos de fase 3, recrutando pacientes, os quais estão avaliando a eficácia e segurança do otilimabe comparado ao sarilumabe; otilimabe associado ao tofacitinibe; e otilimabe comparado ao tofacitinibe (46-50).

O sarilumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, antagonista do receptor de IL-6, de formulação subcutânea, que possui registro nas agências EMA e FDA desde 2017, mas ainda não foi registrado na Anvisa. Está indicado, em combinação com metotrexato ou monoterapia, para o tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em adultos com uma resposta inadequada ou intolerantes a um ou mais MMCD (46-50).

No ano de 2017, o sarilumabe foi avaliado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), para o tratamento da artrite reumatoide moderada a grave e teve recomendação positiva para as seguintes situações a) em associação com metotrexato, como uma opção para o tratamento da artrite reumatóide ativa em adultos cuja doença respondeu inadequadamente à terapia intensiva com uma combinação de medicamentos antirreumáticos

modificadores da doença convencionais (DMARDs); b) em associação com metotrexato, como uma opção para o tratamento da artrite reumatóide ativa em adultos cuja doença respondeu inadequadamente a ou que não podem ter outros DMARDs, incluindo pelo menos 1 DMARD biológico e eles não podem ter rituximabe; c) com metotrexato, é recomendado como uma opção para o tratamento da artrite reumatóide ativa em adultos cuja doença respondeu inadequadamente ao rituximabe e pelo menos 1 DMARD biológico; d) monoterapia para pessoas que não podem tomar metotrexato por ser contra-indicado ou por intolerância, quando os critérios “a” e “b” são atendidos. Além das situações específicas, o fornecimento está condicionado à gravidade da doença (uma pontuação de atividade da doença [DAS28] de mais de 5,1) e se a empresa fornece o sarilumabe com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente (51).

Ressalta-se que as pesquisas também apontaram haver no horizonte, medicamentos biossimilares, de diversas empresas, registrados em outros países e em fase 3 de pesquisa clínica, como o adalimumabe, etanercepte, infliximabe, rituximabe e tocilizumabe, para o tratamento da artrite reumatoide (46).

É importante informar que uma das patentes do medicamento upadacitinibe foi concedida pelo Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) em 22/10/2019 e estará vigente até o dia 1/12/2030 (BR112012013349-7), o outro pedido de patente foi depositado em 9/6/2009 e até última atualização dessa análise, ainda não havia sido concedido (PI09153374) (51).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos selecionados que avaliam a eficácia e segurança do upadacitinibe demonstram eficácia para os desfechos ACR20, ACR50, ACR70 e remissão clínica por DAR28(PCR), comparativamente aos outros inibidores de JAK já incorporados no SUS, apresentando melhora do controle da artrite reumatóide. Com relação à segurança, assim como os demais inibidores da JAK, apresentam risco aumentado para infecção e eventos tromboembólicos venosos, porém, os resultados não demonstram significância estatística entre os representantes do grupo (iJAK) e DMARDs biológicos.

Quando realizada a análise econômica os resultados demonstram que o upadacitinibe apresenta um custo terapêutico inferior ao medicamento que serviu de comparador para análise de custo-minimização, o baricitinibe, alternativa terapêutica com suficiente evidência da similaridade de eficácia e segurança entre esses tratamentos e que recentemente foi incorporado no SUS mas, ainda não consta do PCDT para AR. Na avaliação de impacto orçamentário para o SUS, upadacitinibe apresentou menor custo de tratamento do que todas as tecnologias disponíveis no PCDT, gerando economias de até 74%, quando comparado ao infliximabe, medicamento de mais alto custo atualmente. Dada a projeção de crescimento progressivo da participação de mercado do upadacitinibe 15mg até atingir 15%, a incorporação de upadacitinibe pode acarretar economia de custos de até 118 milhões de reais em 5 anos ao Ministério da Saúde, contribuindo para a sustentabilidade do sistema de saúde.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Plenário da Conitec, em sua 91ª Reunião Ordinária, no dia 07 de outubro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do Upadacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais tratamentos prévios com medicamentos modificadores do curso da doença. Os membros do plenário consideraram a superioridade ou igualdade de eficácia do upadacitinibe e o risco semelhante de eventos adversos em relação aos comparadores. Na análise econômica, o upadacitinibe também apresentou menor custo em relação ao seu comparador, assim como apresentou menor custo de tratamento no impacto orçamentário quando comparado às tecnologias disponíveis no PCDT para artrite reumatoide.

12. REFERÊNCIAS

1. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Reumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018;4(1):18001. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016/10/30. 2016;388(10055):2023–38.
3. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *Jama*. 2018/10/05. 2018;320(13):1360–72.
4. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010/09/28. 2010;376(9746):1094–108.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA CONJUNTA Nº16, DE 05 DE NOVEMBRO DE 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatóide. 2019;
6. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011/12/14. 2011;365(23):2205–19.
7. Duran J, Massardo L, Llanos C, Jacobelli S, Burgos PI, Cisternas M, et al. The prevalence of Rheumatoid Arthritis in Chile: a nation-wide study performed as part of the National Health Survey (ENS 2016-17). *J Rheumatol*. 2019/09/03. 2019;
8. Da Rocha Castelar-Pinheiro G, Vargas-Santos AB, de Albuquerque CP, Bertolo MB, Junior PL, Giorgi RDN, et al. The REAL study: a nationwide prospective study of rheumatoid arthritis in Brazil. *Adv Rheumatol*. 2019/01/19. 2018;58(1):9.
9. Senna E, De Barros A, Silva E, Costa I, Pereira L, Ciconelli R, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004;31(3):594–7.
10. Tolentino Junior DS, de Oliveira CM, de Assis EM. Population-based Study of 24 Autoimmune Diseases Carried Out in a Brazilian Microregion. *J Epidemiol Glob Heal*. 2019/12/20. 2019;9(4):243–51.
11. Marques Neto J, Gonçalves E, Langen L, Cunha M, Radominski S, Oliveira S, et al. Estudo multicêntrico da prevalência de artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reum*. 1993;33(5):169–73.
12. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020/01/31. 2020; Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0.85078657284&doi=10.1136%2Fannrheumdis-2019-216655&partnerID=40&md5=3c108924464d8e761303ddb478911903>
13. Mota LMH da, Kakehasi AM, Gomides APM, Duarte ALBP, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol* [Internet]. 2018;58(1):2. Available from: <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0005-0>

14. Serhal L, Edwards CJ. Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2018/11/06. 2019;15(1):13–25. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85057524939&doi=10.1080%2F1744666X.2019.1544892&partnerID=40&md5=3048154c51432efb0768882b79d34f04>
15. Levy DE, Darnell JE. STATs: transcriptional control and biological impact. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2002;3(9):651–62. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrm909>
16. Abbvie Farmacêutica LTDA. Rinvoq (upadacitinibe) [Bula]. 2020. p. 24.
17. Brasil. Diário Oficial da União - Suplemento ANVISA - Edição 237 de 08/12/2014 [Internet]. p.13. Available from:
18. Pfizer. Xeljanz (citrato de tofacitinibe) [Bula]. 2019. p. 50.
19. Brasil. Diário Oficial da União - Suplemento ANVISA - Edição 226 de 26/11/2018 [Internet]. p. 41. Available from: <http://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-3-222-de-23-de-novembro-de-2018-51826827>
20. Brasil. Diário Oficial da União - Edição 23 de 03/02/2020. p. 86.
21. Eli Lilly do Brasil Ltda. Olumiant (baricitinibe) [Bula]. 2018. p. 16.
22. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016. p. 52.
23. Wells GA, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013;
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília; 2014.
25. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1524–9.
26. Wang F, Sun L, Wang S, Davis JM, Matteson EL, Murad MH et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib, and Upadacitinib for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mayo Clinic proceedings*. 2020 Jul;95(7):1404-1419. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.01.039>
27. Fleischmann R, Pangan AL, Song I-H, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ). 2019 Nov;71(11):1788–800.
28. Pope J, Sawant R, Tundia N, Du EX, Qi CZ, Song Y, et al. Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network MetaAnalysis. *Adv Ther*. 2020 Apr;
29. Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*. 2020/02/15. 2020;

30. Song GG, Choi SJ, Lee YH. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network metaanalysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2019/07/10. 2019;22(8):1563–71;
31. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa J V, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2019/08/04. 2019;78(11):1454–62;
215764&partnerID=40&md5=3b81322b3117b1cc736a18cbcdbe8819
32. Fleischmann R, Song IH, Enejosa J, Mysler E, Bessette L, Durez P, et al. THU0201 LONG-TERM SAFETY AND EFFECTIVENESS OF UPADACITINIB OR ADALIMUMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS AT 72 WEEKS FROM THE SELECT-COMPARE STUDY. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 Jun 1;79(Suppl 1):319.
33. Xie W, Huang Y, Xiao S, Sun X, Fan Y, Zhang Z. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2019/05/16. 2019;78(8):1048–54.
34. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, Atzeni F, Galli M, Cope AP, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatol (united kingdom)* [Internet]. 2019/04/16. 2019;58(10):1755-66;
35. SIDRA/IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares - Tabela 2645. 2008.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Baricitinibe (Olumiant®) para pacientes com Artrite Reumatoide ativa, moderada a grave. Brasília - DF; 2020.
37. BRASIL. Ministério da Saúde. SIGTAP - DataSUS [Internet]. Consultar Procedimentos. 2020.
38. Assunção-Costa LA, Nascimento HF, Pinto CR, Alcantara A, Silva RO, Salles MM, et al. PHS133 - Analysis Of The Reimbursement Amount And The Actual Costs For Infusion Of Immunobiologics In The Brazilian Public Healthcare System. *Value Heal*. 2017;20(9):A516.
39. Ferreira CN, Squiassi HB, Santana CF. COST OF WASTAGE IN LOGISTIC MANAGEMENT: THERMOLABILE DRUGS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN BRAZIL. *Value Heal*. 2016 May;19(3):A240.
40. BRASIL. Ministério da Saúde. DataSUS [Internet].
41. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Final - Upadacitinib (Rinvoq). 2020.
42. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – November 2019 PBAC Meeting. 2019.
43. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. [Internet]. [citado 27 de agosto de 2020]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PortariaConjunta_05_PCDT_ArtriteReumatoideJuvenil_2020.pdf
44. Relatório de recomendação “Baricitinibe (Olumiant®) para pacientes com Artrite Reumatoide ativa, moderada a grave. [Internet]. [citado em 27 de agosto de 2020]. Disponível em:

[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio Baricitinibe Artrite Reumatoide_510_2020_FINAL.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_Baricitinibe_Artrite_Reumatoide_510_2020_FINAL.pdf)

45. -Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado 27 de agosto de 2020. Disponível em: www.cortellis.com.
46. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 27 de agosto de 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
47. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 27 de agosto de 2020. Disponível em: www.fda.gov.
48. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 27 de agosto de 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
49. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 27 de agosto de 2020. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
50. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Recommendation - Sarilumab for moderate to severe rheumatoid arthritis. Technology appraisal guidance [TA485]Published date: 01 November 2017. [Internet]. Acessado em 31 de agosto de 2020. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta485/chapter/1-Recommendations>
51. Página Inicial do INPI – Instituto Nacional da Propriedade Intelectual [Internet]. Acessado em 27 de agosto de 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br>.

ANEXOS

ANEXO 1: Estratégias de busca para cada base de dados utilizadas pelo demandante.

Anexo 1: Estratégias de buscas utilizadas

Pubmed (60 registros):

#1 upadacitinib [TIAB] OR rinqoq [TIAB] OR upadacitinib [Supplementary Concept] OR ABT-494 [TIAB]

#2 rheumatoid arthritis [TIAB] OR Arthritis, Rheumatoid [MeSH] OR arthritis [TIAB]

Scopus (47 registros):

#1 TITLE-ABS("upadacitinib" OR "rinqoq" OR "ABT-494")

#2 TITLE-ABS("rheumatoid arthritis" OR "arthritis")

Cochrane (110 registros):

#1 "upadacitinib":ti,ab OR "rinqoq":ti,ab OR "ABT-494":ti,ab

#2 "rheumatoid arthritis":ti,ab OR "arthritis":ti,ab

Lilacs (0 registros):

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

ANEXO 2: Características dos estudos incluídos.

Estudo	Tipo de Estudo	Alternativas em avaliação	Crítérios de inclusão	Nº estudos incluídos
Pope et al. (2020)	RS e MR	Inibidores da JAK (tofacitinibe , baricitinibe, upadacitinibe)	Ensaio clínico fase 3 avaliando pacientes com AR e recebendo inibidores da JAK	4
Bechman et al. (2019)	RS e MA	Inibidores de JAK (tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe)	Ensaio clínico fase 2 e 3 avaliando pacientes com AR e recebendo inibidores de JAK	4
Lee et al. (2020)	RS e MR	Tofacitinibe, baricitinibe, filgotinibe, upadacitinibe	Ensaio clínico avaliando pacientes com AR e as alternativas de interesse	1
Song et al. (2019)	RS e MR	Tofacitinibe e upadacitinibe	Ensaio clínico avaliando pacientes com AR e as alternativas de interesse	3
Xie et al. (2019)	RS e MA	Inibidores de JAK (tofacitinibe, baricitinibe, upadacitinibe, filgotinibe, peficitinibe e decernotinibe)	Ensaio clínico avaliando pacientes com AR e recebendo inibidores de JAK	4
Wang et al. (2020)	RS e MA	Inibidores de JAK (tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe)	Ensaio clínico avaliando pacientes com AR e recebendo inibidores de JAK	18
Fleishmann et al., 2019	ECR fase III duplo cego	Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate		

ANEXO 3: Características dos estudos excluídos pelo demandante

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

