

Relatório de **recomendação**

Nº 723

M E D I C A M E N T O

Março de 2022

Baricitinibe para tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva

Brasília-DF

2022

2022 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

Elaboração do parecer

Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde da Universidade Federal do Paraná – NATS-UFPR

Astrid Wiens Souza

Felipe Fernando Mainka

Fernanda Stumpf Tonin

Rosa Camila Lucchetta

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Laís Lessa Neiva Pantuzza – CGTIS/ DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos - 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 meta-análise	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; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

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

TABELAS

Tabela 1 - Pergunta PICOT (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.	18
Tabela 2. Questão de pesquisa proposta pelo NATS	21
Tabela 3. Resultados da avaliação econômica.....	45
Tabela 4. Resultados da avaliação econômica, considerando preços de aquisição de baricitinibe alternativos (parecerista).	46
Tabela 5. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.	53
Tabela 6. Perfil dos participantes com contribuições técnico-científicas na consulta pública nº 07/2022.	59
Tabela 7. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 07/2022, de acordo com a origem.	67

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	15
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	16
Quadro 3. Características gerais dos estudos incluídos pelo NATS	23
Quadro 4. Avaliação do NATS sobre os estudos apresentados pelo demandante	24
Quadro 5. Características e resultados encontrados nas revisões sistemáticas e meta-análises	25
Quadro 6. Características e resultados encontrados nos ensaios clínicos randomizados	26
Quadro 7. Características e resultados encontrados nos estudos observacionais	27
Quadro 8. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas – AMSTAR 2	32
Quadro 9. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados – RoB 2.....	33
Quadro 10. Avaliação do risco de viés de estudos observacionais – ROBINS-I	34
Quadro 11. Avaliação da certeza das evidências – GRADE completo	36
Quadro 12. Certeza geral da evidência por meio do GRADE – resumo.....	40
Quadro 13. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica.	41
Quadro 14. Síntese das análises de cenários fornecidas pelo demandante.	49
Quadro 15. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do Nats.....	50
Quadro 16. Parâmetros utilizados para definição da população elegível, segundo valor, fonte e comentário dos autores dessa análise crítica.	51
Quadro 17. Síntese das análises de cenários fornecidas pelo demandante.	54
Quadro 18. Avaliações elaboradas por Agências, Órgãos e Institutos de ATS	54
Quadro 19. Medicamentos potenciais para o tratamento da COVID-19 em adultos hospitalizados e que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva	55
Quadro 20. Contribuições técnico-científicas sobre a recomendação preliminar da Conitec.	60
Quadro 21. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica.	62
Quadro 22. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica.	64
Quadro 23. Contribuições técnico-científicas sobre a análise de impacto orçamentário.....	65
Quadro 24. Contribuições técnico-científicas sobre outros aspectos.	67

FIGURAS

Figura 1. Terapia medicamentoso do paciente hospitalizado com COVID-19	14
Figura 2. Seleção de estudos de eficácia e segurança conduzida pelo demandante.	20
Figura 3. Seleção de estudos de eficácia e segurança conduzida pelo NATS	22
Figura 4. Análise do risco de viés realizada pelo demandante, de acordo com a ferramenta Risk of Bias versão 2 da Cochrane	31
Figura 5. Avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE conduzida pelo demandante	35
Figura 6. Modelo econômico.	45
Figura 7. Análise de sensibilidade univariada – Análise 1.	46
Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística – Análise 1.	47
Figura 9. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade – Análise 1.	48

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO.....	13
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	13
	4.2 Tratamento recomendado	13
	4.3 Baricitinibe.....	15
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
	5.1 Preço proposto para incorporação.....	16
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	18
	6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS	20
	6.3 Evidência Clínica: detalhamento sobre os estudos incluídos pelo NATS	24
	6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	27
	6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	30
	6.4 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante	31
	6.5 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do NATS	31
	6.6 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o demandante	35
	6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com NATS	36
	6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	40
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	41
	7.1 Avaliação econômica	41
	7.2 Impacto orçamentário	50
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	54
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	55
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	57
12.	CONSULTA PÚBLICA.....	57
	12.1 Contribuições técnico-científicas.....	58
	12.1.1 Perfil dos participantes	58
	12.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas	60
	12.2 Contribuições de experiências.....	67
	12.2.1 Perfil dos participantes	67
	12.2.2 Experiência como paciente	68
	12.2.3 Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente.....	68
	12.2.4 Experiência como interessado no tema.....	68
	12.3 Avaliação global das contribuições.....	68
13.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	70
14.	DECISÃO	70
15.	REFERÊNCIAS	71
16.	ANEXOS.....	74

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 21/01/2022 pela Eli Lilly do Brasil sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do baricitinibe para o tratamento de pacientes com COVID-19 hospitalizados que necessitam de suplementação de oxigênio por máscara ou cateter nasal, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Baricitinibe (Olumiant®).

Indicação: Tratamento da COVID-19 em pacientes adultos hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva.

Demandante: Eli Lilly do Brasil Ltda.

Introdução: O baricitinibe, um imunomodulador que atua sobre a atividade da IL-6 (citocina pró-inflamatória), pode representar uma estratégia para o tratamento de pacientes com COVID-19 que tiveram comprometimento pulmonar devido a resposta hiperinflamatória desencadeada pela tempestade de citocinas característica na infecção causada pelo vírus SARS-COV2.

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

Evidências clínicas: Para seleção das evidências clínicas foi conduzida uma revisão sistemática da literatura em busca de ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos observacionais (mundo real) e revisões sistemáticas que avaliassem os efeitos do baricitinibe como monoterapia ou associado aos cuidados usuais - definidos aqui como ‘terapia padrão’ (corticoesteróides sistêmicos, anticoagulantes, antimicrobianos/antivirais) no tratamento de pacientes adultos com COVID-19, hospitalizados e que necessitam de suplementação de oxigênio (máscara ou cateter nasal, alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva). As buscas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados: the Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), EMBASE e Centre for Reviews and Dissemination (CRD). O risco de viés dos estudos primários incluídos foi avaliado pelas ferramentas *Risk of Bias* versão 2 da Cochrane (para ECR) ou ROBINS-I (para estudos observacionais), e a qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada pela ferramenta AMSTAR-2. A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE. Seis artigos foram incluídos na presente revisão, sendo dois deles referentes a um ensaio clínico randomizado (ECR), um estudo observacional e três revisões sistemáticas com meta-análise (RSMA), sendo uma delas uma meta-análise em rede. O ECR de fase 3, multicêntrico em 12 países e seu estudo exploratório (n=1.626) (NCT04421027 COV-BARRIER) comparou o uso de baricitinibe associado à terapia padrão *versus* terapia padrão (corticoesteróides sistêmicos, dexametasona ou antivirais isolados ou combinados, sempre que necessário; todos os pacientes receberam anticoagulante como profilaxia). O estudo observacional conduzido no México (n=197) comparou a associação do baricitinibe mais dexametasona *versus* dexametasona em monoterapia. Duas das RSMA sintetizaram evidências do uso de diferentes terapias para manejo da COVID-19 (incluindo baricitinibe), enquanto uma delas teve como foco o baricitinibe (em monoterapia ou combinado). Em todas as RSMA, o único estudo primário incluído e pertinente a este parecer foi o ECR COV-BARRIER. O desfecho primário deste ECR foi progressão em 28 dias (desfecho composto incluindo: proporção de pacientes que progrediu para um alto fluxo de oxigênio, ventilação não invasiva, ventilação mecânica invasiva ou morte), em que não se observou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos tratados com baricitinibe + terapia padrão *versus* terapia padrão tanto para a população 1 - total de pacientes randomizados (OR 0,85 [IC 95% 0,67-1,08]; p=0,18), quanto na população 2 - pacientes mais críticos com necessidade de suplementação com oxigênio (OR 1,12 [IC 95% 0,58-2,16]; p=0,73). Por outro lado, foi demonstrada uma redução significativa nas taxas de mortalidade por qualquer causa (desfecho secundário) nos pacientes do grupo baricitinibe + terapia padrão comparado àqueles que receberam apenas terapia padrão após 28 dias: 62/764 (8,1%) vs. 100/761 (13,1%), com um HR 0,57 [IC 95% 0,41-0,78]; p=0,0018. Resultados similares foram reportados no estudo exploratório do COV-BARRIER em uma coorte de pacientes hospitalizados em estado crítico (com necessidade de ventilação ou oxigenação invasiva) que não haviam sido avaliadas no estudo pivotal (HR 0,54 [IC 95% 0,31-0,96]; p=0,030). Esses resultados mantiveram-se estatisticamente significativos, em favor do uso do baricitinibe, após 60 dias, tanto na coorte original (p=0,0050) quanto no estudo exploratório (p=0,027). O desfecho secundário de probabilidade de melhora clínica em 14 dias se apresentou significativamente favorável ao uso de baricitinibe + terapia padrão *versus* a terapia padrão (OR 1,28 [IC 95% 1,05-1,56]; p=0,017) no estudo COV-BARRIER (coorte original); entretanto, esse resultado não foi significativo para a coorte de pacientes em estado crítico do estudo exploratório (OR 1,97 [IC 95% 0,94-4,09]; p=0,068). Não foram encontradas diferenças entre grupos de tratamento para os desfechos: dias sem ventilação, duração da hospitalização, tempo de recuperação, eventos adversos emergentes, descontinuação por eventos adversos. No estudo observacional, a associação baricitinibe + dexametasona levou a uma redução na taxa de mortalidade em 30 dias quando comparada a dexametasona isolada (HRa 0,50 [IC 95% 0,32-0,78]; p<0,01; NNT 4,94), porém também a um

aumento na progressão para oxigênio de alto fluxo (21,1% vs. 6,7%, respectivamente; $p < 0,01$). Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos para progressão para ventilação mecânica invasiva ($p = 0,94$). A média da duração da internação foi significativamente maior com baricitinibe + dexametasona *versus* dexametasona: 8 dias vs. 6 dias; $p = 0,01$. Não foram encontrados estudos com reporte sobre qualidade de vida. O risco de viés dos estudos primários foi considerado moderado e as revisões sistemáticas foram consideradas com qualidade variando de baixa a moderada. Somente os desfechos de mortalidade para a comparação baricitinibe + terapia padrão *versus* terapia padrão foram julgados como de alta confiabilidade no GRADE. Os desfechos de segurança e probabilidade de melhora clínica apresentaram confiança moderada; a evidência proveniente dos demais desfechos teve uma baixa confiabilidade devido, em especial, a imprecisão dos dados. Todos os desfechos da comparação baricitinibe + dexametasona *versus* dexametasona foram classificados como de confiabilidade muito baixa.

Avaliação econômica: Nas avaliações de custo-efetividade e custo-utilidade, foi considerado preço de R\$ 27,22 por comprimido (tratamento hospitalar estimado em R\$ 381,08 para 14 dias), equivalente ao preço atualmente praticado para baricitinibe para o tratamento de artrite reumatoide junto ao Ministério da Saúde. Outros custos considerados tanto para intervenção, quanto para comparador (terapia padrão sem medicamento específico para Covid-19) foram correspondentes à ventilação mecânica (R\$ 4706,12), ventilação não invasiva (R\$ 4706,12), oxigênio suplementar (R\$ 1066,12) e assistência médica sem oxigênio (R\$ 1066,12). Para o modelo de custo-efetividade, custos totais e total de anos de vida foram estimados a partir dos desfechos de mortalidade do estudo COV-BARRIER; para o modelo de custo-utilidade, adicionalmente, valores de utilidade de população com influenza não brasileira foram considerados. Assim, foi identificado que mediante investimento de R\$ 376 por paciente, baricitinibe + terapia padrão promovem 0,20 ano de vida ajustado pela qualidade incremental e 0,24 ano de vida incremental na comparação com terapia padrão. Dessa forma, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi estimada em R\$ 1909 para cada QALY ganho e R\$ 1577 para cada ano de vida ganho com baricitinibe + terapia padrão. Em análises de incerteza apresentadas pelo demandante, foi identificado que a RCEI para QALY incremental pode variar de dominância (baricitinibe + terapia padrão tem menor custo e maior efetividade que terapia padrão) até uma RCEI de R\$ 24283.

Análise de impacto orçamentário: Na análise de impacto orçamentário, a população elegível foi obtida a partir de projeção de hospitalizações (2022 – 2026) que considera a suposição de que a pandemia terá mesmo padrão decrescente de hospitalizações observado até outubro de 2021 (demanda aferida obtida a partir do banco de dados de síndrome respiratória aguda grave do DATASUS). Além disso, foi considerado que a participação no mercado de baricitinibe + terapia padrão será de 15% em 2022, chegando a 75% em 2026. Dessa forma, foi estimada população elegível de 23.074, 1.478, 95, 95 e 95 pacientes para 2022 a 2026, sendo que ao longo dos cinco anos 3.462 pacientes utilizariam baricitinibe + terapia padrão segundo estimativa de participação de mercado definida pelo demandante. Ainda, considerando os mesmos preços e custos apresentados na avaliação econômica, o cenário atual (sem baricitinibe + terapia padrão) foi de R\$ 1.076.865.768 e o cenário proposto (com baricitinibe + terapia padrão) de R\$ 1.078.397.938, resultando em um impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos estimado em R\$ 1.532.171. Em análises de incerteza apresentadas pelo demandante, o impacto orçamentário pode variar de economia (- R\$ 29.689.881), tendo em vista redução de progressão da doença e redução da duração da internação hospitalar, a um incremento (+ R\$ 1.528.096).

Experiências internacionais: As agências *National Institute for Health and Care Excellence* (Inglaterra), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Canadá) e *Scottish Medicines Consortium* (Escócia) não têm disponível, até o momento, um parecer ou recomendação para uso de baricitinibe na indicação pretendida. Tanto o *National Institute of Health* (Estados Unidos) quanto o *National Health and Medical Research Council* (Austrália) recomendam o uso do baricitinibe em associação com dexametasona para o tratamento de pacientes que necessitam de oxigênio através de um dispositivo de alto fluxo ou ventilação não invasiva. Além disso, a *Therapeutics and COVID-19: living guideline* produzida e atualizada constantemente pela Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou em 14 de janeiro de 2022 um parecer com recomendações para o uso de baricitinibe como alternativa aos bloqueadores dos receptores da interleucina-6 (IL-6), em combinação com corticosteroides, em pacientes com COVID-19 grave ou crítico. A agência *Pharmaceutical Management Agency* (Nova Zelândia) financia desde dezembro de 2021 o uso de baricitinibe (combinado ou não com corticoesteroides sistêmicos) por até 14 dias de tratamento para pacientes adultos com COVID-19 moderada a grave.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Realizou-se busca estruturada no campo de pesquisa da base de dados Cortellis™, a busca foi realizada em fevereiro de 2022, utilizando-se a seguinte estratégia: “Current Development Status (Indication (Coronavirus disease 19 infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration))”. Essa busca foi complementada pela verificação das listas de medicamentos em avaliação e/ou autorizados para comercialização ou uso

emergencial pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines Agency (EMA), U.S. Food and Drug Administration (FDA) e Health Canada (HC). Diante do caráter dinâmico de desenvolvimento de tecnologias em saúde no contexto pandêmico da COVID-19, foram considerados para inclusão nesta seção apenas medicamentos em fase de pré-registro, registrados, lançados ou com autorização de uso emergencial para a indicação em questão nas agências consideradas. Além disso, todas as tecnologias deveriam ter estudos clínicos de fase 2/3 ou superior, registrados no ClinicalTrials, para avaliação da eficácia e segurança no tratamento da indicação em questão. Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se uma tecnologia para compor o esquema terapêutico da COVID-19 em adultos hospitalizados e que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva.

Considerações finais: A evidência clínica oriunda de um único estudo de fase III e sua análise exploratória, juntamente com a evidência obtida em um estudo observacional, mostrou superioridade do uso de baricitinibe (combinado à terapia padrão ou dexametasona) *versus* comparador (terapia padrão ou dexametasona monoterapia) para o desfecho de mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19, tanto na coorte geral de pacientes quanto naqueles em estado mais crítico. Entretanto, não foram observadas diferenças entre tratamentos para outros desfechos, incluindo progressão da doença (desfecho primário), dias sem ventilação e tempo de recuperação. A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento e descontinuação da terapia devido à eventos adversos foram similares entre grupos. Desta forma, a evidência indica que baricitinibe é eficaz na redução da mortalidade e seguro para tratamento de pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio ou ventilação. Entretanto, como limitações, algumas preocupações metodológicas foram notadas no ECR com relação a mensuração e reporte de desfechos, em especial para o desfecho primário composto de progressão; há potencial viés na interpretação dos dados pela falta de clareza do impacto da intervenção na ocorrência de um ou mais componentes do desfecho. No estudo observacional, vieses referentes a diferenças basais entre os grupos de tratamento e ausência da avaliação de fatores de confundimento não devem ser ignorados, uma vez que reduzem significativamente a confiabilidade na evidência. Adicionalmente, deve-se considerar que a elevada heterogeneidade intrínseca ao acometimento e curso da COVID-19 na população adulta (diferentes sinais/sintomas, muitas vezes subjetivos, e níveis de progressão da doença associado, entre outros fatores, as novas variantes), com aparecimento de quadros de hospitalização variando de leves a críticos, tem impacto direto nos resultados clínicos obtidos pelos tratamentos. Desta forma, a generalização dos resultados deve ser ponderada para cada cenário. Avaliação econômica conduzida pelo demandante indica que R\$ 1909 e R\$ 1577 precisam ser investidos com baricitinibe + terapia padrão para ganho de, respectivamente, de 1 QALY e 1 ano de vida na comparação com terapia padrão, ou seja, os parâmetros de custo-efetividade identificados ainda que não sugiram economia com baricitinibe + terapia padrão, sugerem uso mais eficiente de recursos do que o contexto sem a intervenção. Em nossa análise crítica, destacamos que é importante considerar que se a incorporação for recomendada e aprovada, mas com compras descentralizadas e sem condicionante de preço, o preço de compra pode ser, aproximadamente, cinco vezes maior do que o apresentado nesta análise, de forma que as RCEI poderão ser de R\$ 11045 e R\$ 9124 para ganho de, respectivamente, de 1 QALY e 1 ano de vida na comparação com terapia padrão. O impacto orçamentário estimado pelo demandante seria da ordem de R\$ 1,5 milhões para tratamento de 3.462 pacientes ao longo de 5 anos. Em nossa análise crítica, destacamos que é importante considerar que há substancial incerteza na projeção de hospitalizações por COVID-19 (2022-2026), tendo em vista as incertezas relacionadas à hesitação vacinal para esquema completo ou dose de reforço, duração da imunização promovida por vacinas, duração da imunização promovida por infecções por COVID-19 anteriores, resposta das vacinas a novas variantes da COVID-19, entre outros. Aliado a isso, assumir uma participação de mercado conservadora de que no primeiro ano do modelo (2022) apenas 15% da população elegível utilizará baricitinibe + terapia padrão pode subestimar substancialmente o real impacto orçamentário. Reconhecemos que uma vez incorporado, não é possível que 100% da população elegível tenha acesso a baricitinibe, uma vez que o ano de 2022 já está em curso e devido ao tempo necessário para avaliação de demanda, compra e distribuição da tecnologia. Assim, entendemos que seria recomendável a apresentação de análise em que 30% da população elegível utilizaria baricitinibe no primeiro ano, com incrementos de 20% ao ano e estabilização em 70%. Nessa proposta de participação de mercado e considerando os mesmos valores para demais parâmetros do modelo, o impacto orçamentário incremental com a intervenção seria de R\$ 2.955.370, ou seja, cerca de duas vezes o estimado pelo demandante.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 106ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de março de 2022, deliberou por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do baricitinibe para a indicação avaliada. Para essa recomendação, a Conitec

considerou entre os argumentos favoráveis à incorporação que: i) em desfecho secundário duro e previsto no desenho do estudo foi identificado que baricitinibe evita mortes em relação ao seu comparador; ii) avaliações econômicas e análise de impacto orçamentário sugerem que mesmo ao considerar incertezas relacionadas à eficácia e preço, a tecnologia tem potencial de ser sustentável para o SUS; iii) não há opções disponíveis na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais para tratamento hospitalar específico da COVID-19. Também foi considerado entre os argumentos desfavoráveis à incorporação que: i) no desfecho principal composto não foi identificada diferença estatística entre baricitinibe e o comparador; e ii) a principal evidência disponível recrutou pacientes em 2020, portanto, com perfil clínico diferente dos pacientes que atualmente são hospitalizados pela COVID-19 no tocante a diferenças de variante e status vacinal.

Consulta pública: A consulta pública nº 07/2022 ficou vigente no período entre 15/03/2022 e 24/03/2022. Foram recebidas 116 contribuições, sendo 16 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 100 pelo formulário para contribuições experiência de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Entre as contribuições no formulário de experiência, destacam-se as experiências de familiares de pacientes que perceberam uma melhora no quadro clínico após o início do tratamento com baricitinibe.

Recomendação final da Conitec: Diante do exposto, os membros presentes do Plenário da Conitec, em sua 8ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 30 de março de 2022, deliberaram por maioria simples recomendar a incorporação do baricitinibe no SUS para tratamento de adultos com Covid-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva. Para essa recomendação, a Conitec considerou que a consulta pública não trouxe elementos suficientes para mudança da recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 719/2022.

Decisão: Incorporar o baricitinibe para tratamento de pacientes adultos com Covid19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 34, publicada no Diário Oficial da União nº 63, seção 1, página 331, em 1 de abril de 2022.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou estado de pandemia originado pela doença COVID-19, uma infecção respiratória aguda, causada pelo vírus SARS-CoV-2, recém-descoberta em amostras de lavado broncoalveolar obtidas de pacientes com pneumonia de causa desconhecida na cidade de Wuhan, China, em dezembro de 2019. Desde então, o número de casos da doença cresceu de forma alarmante, chegando a mais de 430 milhões de casos confirmados em fevereiro de 2022. Nesse mesmo período, já se contabilizava mais de 5,92 milhões de mortes decorrentes da COVID-19. Segundo os dados públicos disponibilizados pela Johns Hopkins University, em fevereiro de 2022 o Brasil contabilizava cerca de 28,3 milhões de casos confirmados da doença e mais de 645 mil óbitos (1).

A COVID-19 é uma doença trifásica que inclui as fases de infecção inicial, fase pulmonar e fase hiperimune, caracterizada por uma resposta hiperinflamatória que se inicia a partir do 10º dia do curso da doença e pode levar a lesões de órgãos-alvo. Comumente, as manifestações clínicas da COVID-19 estão presentes entre o 2º e 14º dia de exposição ao vírus e variam desde casos assintomáticos, quadros leves, quadros graves e até casos críticos onde se faz necessário o uso de oxigênio como suporte respiratório. A variação de gravidade da doença faz com que o espectro de sintomas seja amplo e inclui, dentre outros, febre ou calafrios, tosse, falta de ar ou dificuldade respiratória, fadiga, dores musculares, dor de cabeça, perda do olfato ou do paladar, dor de garganta, congestão nasal ou coriza, náusea ou vômito e diarreia (2). Em consequência disso, o tratamento da COVID-19 varia de acordo com os sintomas e com a fase da doença e pode ser classificado como profilático, precoce ou tardio, sendo que há poucas terapias farmacológicas eficazes no tratamento da COVID-19 em pacientes hospitalizados, em especial agindo na resposta imunomodulatória e inflamatória (3).

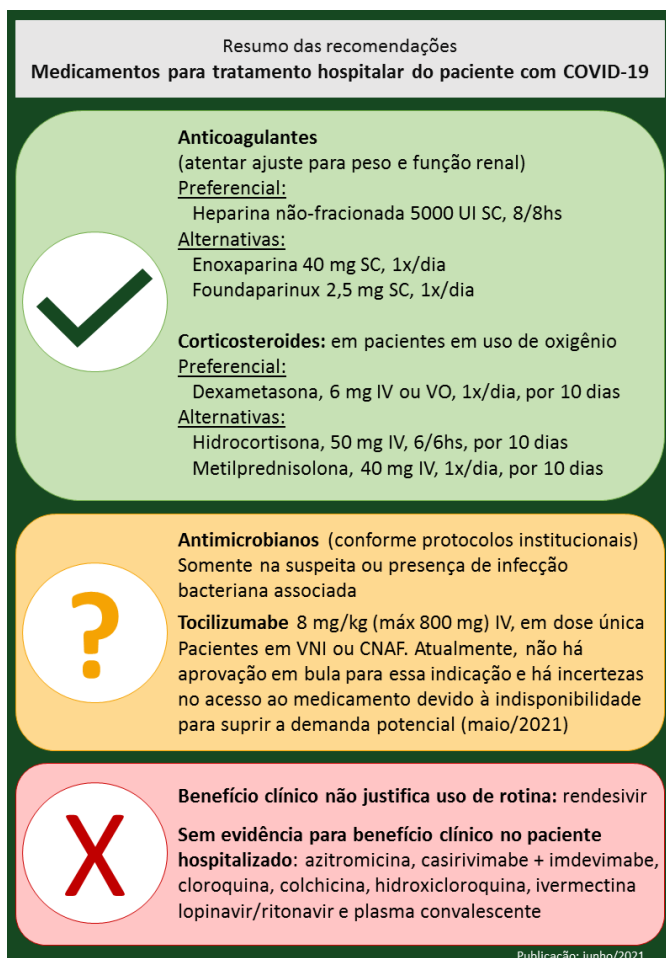
4.2 Tratamento recomendado

Ainda há poucas evidências sobre a segurança e eficácia das terapias indicadas no tratamento da COVID-19 em pacientes hospitalizados que necessitam de suporte de oxigênio. Poucas terapias farmacológicas apresentaram efetividade na resposta imunomodulatória, sendo que à exceção de corticosteroides e do tocilizumabe; até o momento, não há outras terapias que mostrem benefícios na prevenção de desfechos clinicamente relevantes como mortalidade e progressão para ventilação mecânica. O uso de remdesivir apresentou um benefício marginal, porém o custo elevado somado à baixa experiência de seu uso e as incertezas quanto à sua efetividade, não justificam seu uso de rotina. Da mesma forma, ainda que exista certo nível de incerteza sobre os benefícios do uso de anticoagulação terapêutica devido ao aumento do risco de sangramento, o uso de doses profiláticas de anticoagulantes injetáveis é indicado para redução do risco de tromboembolismo venoso nestes pacientes. Em contra partida, os antimicrobianos não são aconselháveis como tratamento profiláticos, sendo seu uso indicado apenas na presença ou suspeita de infecções bacterianas (3).

Sendo assim, até o momento, as seguintes terapias são indicadas no tratamento dos pacientes hospitalizados com COVID-19 no Brasil de acordo com as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 publicadas em julho de 2021:

- Anticoagulantes em dose de profilaxia para tromboembolismo venoso, preferencialmente heparina não fracionada, na dose de 5.000 UI, subcutânea (SC) 8/8h, enquanto o paciente estiver hospitalizado;
- Corticosteroides nos pacientes com uso de O2 suplementar, preferencialmente dexametasona intravenosa ou via oral, na dose de 6 mg/dia, por 10 dias.
- Antimicrobianos não devem ser utilizados como profilaxia, devendo ser considerados somente naqueles pacientes com suspeita de infecção bacteriana associada.

Um resumo das indicações terapêuticas é apresentado na **Figura 1**.



Resumo das recomendações
Medicamentos para tratamento hospitalar do paciente com COVID-19

Anticoagulantes
(atentar ajuste para peso e função renal)
Preferencial:
Heparina não-fracionada 5000 UI SC, 8/8hs
Alternativas:
Enoxaparina 40 mg SC, 1x/dia
Foundaparinux 2,5 mg SC, 1x/dia

Corticosteroides: em pacientes em uso de oxigênio
Preferencial:
Dexametasona, 6 mg IV ou VO, 1x/dia, por 10 dias
Alternativas:
Hidrocortisona, 50 mg IV, 6/6hs, por 10 dias
Metilprednisolona, 40 mg IV, 1x/dia, por 10 dias

Antimicrobianos (conforme protocolos institucionais)
Somente na suspeita ou presença de infecção bacteriana associada
Tocilizumabe 8 mg/kg (máx 800 mg) IV, em dose única
Pacientes em VNI ou CNAF. Atualmente, não há aprovação em bula para essa indicação e há incertezas no acesso ao medicamento devido à indisponibilidade para suprir a demanda potencial (maio/2021)

Benefício clínico não justifica uso de rotina: rendesivir
Sem evidência para benefício clínico no paciente hospitalizado: azitromicina, casirivimabe + imdevimabe, cloroquina, colchicina, hidroxicloroquina, ivermectina, lopinavir/ritonavir e plasma convalescente

Publicação: junho/2021

Figura 1. Terapia medicamentoso do paciente hospitalizado com COVID-19

Fonte: Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 (3).

4.3 Baricitinibe

Em novembro de 2018, o imunossupressor baricitinibe, cujo mecanismo de ação consiste em bloquear a ação das enzimas conhecidas como Janus quinases, responsáveis por um importante papel nos processos inflamatórios induzidos pela IL-6 foi aprovado para o tratamento da artrite reumatóide e da dermatite atópica. Diante do seu mecanismo de ação e do seu potencial benefício para pacientes com COVID-19 hospitalizados, em novembro de 2020 a Food and Drug Administration (FDA) emitiu uma autorização para uso emergencial de baricitinibe, em combinação com remdesivir, para o tratamento de COVID-19 em pacientes hospitalizados que necessitam de oxigênio suplementar (4). No segundo semestre de 2021, alterações na bula do baricitinibe foram realizadas e o medicamento passou a ser indicado também para o tratamento da COVID-19 em pacientes adultos hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva no Brasil.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Baricitinibe
Nome comercial	OLUMIANT®
Apresentação	Comprimidos revestidos com 2 ou 4 mg de baricitinibe, em embalagens contendo 30 comprimidos.
Detentor do registro	ELI LILLY DO BRASIL LTDA Registro nº 112600198 Processo 25351.052927/2017-22
Fabricante	Fabricante: LILLY DEL CARIBE, INC. Endereço: 65 TH INFANTRY ROAD KM 12,6 - CAROLINA, PR 00985 – PUERTO RICO - PORTO RICO (ESTADOS UNIDOS) Etapa de Fabricação: Processo produtivo completo
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave, em pacientes adultos com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença (não biológicos e biológicos), em monoterapia ou em combinação com metotrexato. Dermatite atópica moderada a grave, em pacientes adultos que são candidatos à terapia sistêmica. Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) em pacientes adultos hospitalizados que necessitam de suplementação de oxigênio (máscara ou cateter nasal ou ato fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva).
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos com COVID-19, hospitalizados e que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva.
Posologia e Forma de Administração	Via oral, sendo 4 mg uma vez ao dia durante 14 dias ou até a alta hospitalar, o que ocorrer primeiro.
Patente	Olumiant (baricitinib) Protocolo INPI = X19081, Pedido de Patente brasileira PI0909040-1, apresentado em 10 de março de 2009.

Fonte: Bula

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

Cuidados e Precauções: a profilaxia para tromboembolismo venoso é recomendada a menos que contraindicada. Há informações limitadas sobre o uso de baricitinibe em pacientes com COVID-19 e quaisquer dos seguintes achados clínicos:

- infecções graves ativas concomitantes;
- Contagem absoluta de neutrófilos < 1.000 células/mm³;
- Contagem absoluta de linfócitos < 200 células/mm³;
- Hemoglobina < 8 g/dL.

Eventos adversos:

Muito comum: Alanina aminotransferase ≥ 3 x acima do limite superior normal; Aspartato aminotransferase ≥ 3 x acima do limite superior normal.

Comum: Infecções do trato urinário; Embolia pulmonar; Trombose venosa profunda; Neutropenia < 1.000 células/mm³; Trombocitose > 600.000 células/mm³.

Incomum: Náusea; Dor abdominal; Infecções do trato respiratório superior; Herpes simplex; Herpes zoster; Dor de cabeça.

5.1 Preço proposto para incorporação

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS) (5), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (6). Foram considerados os menores preços de compras públicas, preferencialmente os praticados em pregões, bem como o preço sugerido para incorporação pelo demandante. O tratamento é composto por um comprimido ao dia, enquanto hospitalizado. Assim, na avaliação econômica e análise de impacto orçamentário aqui apresentadas foram considerados 14 dias de tempo máximo de tratamento.

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço unitário definido no contrato DLOG ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ⁴	Preço praticado em compras públicas (BPS) ⁵	Preço de fábrica (PF) 18% ⁶
Baricitinibe, comprimido de 4 mg	R\$ 27,22	R\$ 32,80	R\$ 32,89	R\$ 128,10	R\$ 157,52	R\$ 163,23

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê, correspondendo a preço desonerado de ICMS/PIS/COFINS.

² Apesar de o demandante citar o contrato DLOG com vigência até 06/08/2022, foi identificado preço ligeiramente discrepante do proposto (SEI/MS - 0021934721 CONTRATO Nº 189/2021 Processo nº 25000.021302/2021-85 (Ministério da Saúde (Brasil). Contrato no 189/2021: Termo de contrato que firmam entre si a União, por intermédio do Departamento de logística em saúde - DLOG da Secretaria Executiva - SE do Ministério da Saúde – MS e a empresa Eli Lilly Do Brasil Ltda. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 8 p. - <https://www.gov.br/saude/pt-br/ acesso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2021/ct-189-2021.pdf/view>).

³ O preço SIASG se refere à compra definida em contrato DLOG com ligeira discrepância de R\$ 0,09.

⁴ O PMVG 18% só é praticado em compras judiciais, uma vez que o medicamento não possui Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) – Consulta realizada na Lista de preços de medicamentos - PMVG 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) publicada em 04/02/2022.

⁵ Preço considerando consulta ao Banco de Preços em saúde realizada em 06/02/2022 que abrange os últimos 18 meses.

⁶ Preço teto considerado para compras realizadas no âmbito de Estados e municípios (i.e., excluindo compras da União ou compras judiciais) – Consulta realizada na Lista de preços de medicamentos - PF 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) publicada em 04/02/2022.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Eli Lilly sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do baricitinibe em monoterapia para tratamento de pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 e que necessitam de oxigênio, visando a avaliar sua incorporação no SUS.

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde(7–9), Colaboração Cochrane (10) e Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (11), os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, análise de qualidade de evidência e força de recomendação e apresentação do documento principal técnico-científico.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa PICOT (paciente, intervenção, comparador, outcomes [desfecho] e tipo de estudo) para a seleção das evidências sobre baricitinibe (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**, item 3.1.): “O uso de baricitinibe em monoterapia ou associado à terapia padrão é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com COVID-19, hospitalizados e que necessitam de suplementação de oxigênio?”

Tabela 1 - Pergunta PICOT (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

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

Fonte: material do demandante

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

O demandante teve por objetivo buscar estudos que avaliaram o efeito de baricitinibe monoterapia ou associado à terapia padrão (definida como uso de anticoagulantes, corticoesteroides) em pacientes adultos com COVID-19, hospitalizados e que necessitam de oxigênio suplementar. Entretanto, há algumas inconsistências ao longo do dossiê em relação ao desenho (tipo) de estudo selecionado para síntese de evidências. De acordo com a **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, foram buscados somente revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ensaios clínicos randomizados de fase III. Porém, a partir do item ‘3.2 Estratégia de busca’ (página 29 do dossiê), o demandante se refere também à busca de avaliações econômicas. Não foram incluídos estudos observacionais pelo demandante (item 3.3 do

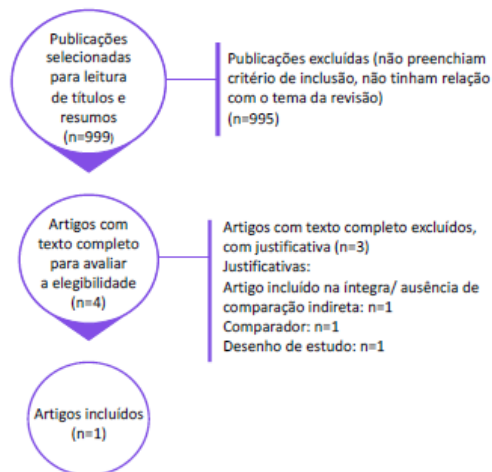
dossiê, ‘Critérios de seleção e exclusão dos artigos’), o que pode limitar conclusões sobre o efeito da tecnologia, especialmente em cenários de mundo real e em médio a longo prazos.

As buscas eletrônicas foram realizadas pelo demandante até janeiro de 2022 nas bases de dados: the Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), EMBASE e Centre for Reviews and Dissemination (CRD).

As estratégias de busca são mostradas no Anexo 1. Ressalta-se que o demandante realizou buscas independentes para (i) evidências clínicas de segurança e eficácia (descrita como “busca simples” no dossiê) e para (ii) evidências econômicas (descrita como “busca econômica”), apesar de ter apresentado uma única pergunta de pesquisa (PICOT) e critérios de elegibilidade, o que pode tornar confusa a interpretação dos resultados. Ademais, o demandante não justificou a razão de ter conduzido buscas por ‘evidências econômicas’, especialmente considerando que o objetivo primário da revisão sistemática é demonstrar evidências de eficácia, segurança e resultados em desfechos humanísticos da tecnologia em questão. É possível que o demandante tenha realizado essa reunião de informações sobre o impacto econômico da tecnologia para embasar a construção do seu próprio modelo/avaliação econômica, entretanto, isto não está claro no dossiê. Além disso, as estruturas das estratégias de busca apresentadas são extensas e com alguns termos repetidos, o que pode reduzir a sensibilidade da pesquisa.

O demandante afirma ter conduzido buscas complementares em websites de agências de ATS e instituições correlatas e suas bases de dados, entretanto, não fica claro quais foram as fontes/websites visitados e origem dos resultados encontrados.

A Figura 2 mostra o fluxograma do processo de revisão apresentado pelo demandante para a síntese de evidências clínicas (eficácia e segurança). Somente n=1 ensaio clínico randomizado foi incluído para análise, que se refere ao estudo **COV-BARRIER** (12).



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

Figura 2. Seleção de estudos de eficácia e segurança conduzida pelo demandante.

Fonte: material do demandante.

6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS

Com o objetivo de verificar se algum outro artigo relevante não foi identificado pelo proponente, uma nova busca por artigos científicos foi conduzida pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) em 30 de janeiro de 2022 nas mesmas bases utilizadas pelo demandante:

CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials (<http://www.cochranelibrary.com>);

MEDLINE: *United States National Library of Medicine and the National Institutes of Health Medical Database*, através da interface PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>);

Lilacs: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (<http://www.lilacs.bvsalud.org>);

EMBASE: <https://www.embase.com>;

Centre for Reviews and Dissemination: CRD (<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>)

Nenhum tipo de filtro ou restrição quando à data de publicação dos registros foi utilizado. Os descritores utilizados referem-se à condição clínica dos pacientes (COVID-19) e à intervenção em estudo (baricitinibe). A fim de deixar as buscas mais sensíveis, não foram utilizados descritores ou filtros quanto ao desenho (tipo) de estudo, comparador ou desfechos (Anexo 2).

De maneira similar ao demandante, foi construída a seguinte pergunta de pesquisa: “o uso de baricitinibe em monoterapia ou associado à terapia padrão estabelecida no Brasil é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos

com COVID-19, hospitalizados e que necessitam de suplementação de oxigênio?” A Tabela 2 a seguir mostra o acrônimo utilizado pelo NATS para definição da pergunta científica:

Tabela 2. Questão de pesquisa proposta pelo NATS

População	Pacientes adultos diagnosticados com COVID-19, hospitalizados e que necessitam de suplementação de oxigênio (por máscara ou cateter nasal ou alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva)
Intervenção (tecnologia)	Baricitinibe em monoterapia ou associado à terapia padrão*
Comparador	Terapia padrão*
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: progressão para oxigênio [necessidade de ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorporeal], mortalidade, melhora do estado clínico, duração da hospitalização, alta hospitalar, número de dias livres de ventilação. Segurança: eventos adversos gerais, eventos adversos sérios, descontinuação do estudo por evento adverso. Qualidade de vida relacionada à saúde
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados (fase II ou III), estudos observacionais - de mundo real (coortes comparativas prospectivas e retrospectivas)

Legenda: *Terapia padrão: de acordo com Ministério da Saúde - de Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos (Brasil), recomenda-se o uso de corticosteroides e anticoagulantes em pacientes em uso de oxigênio; uso de antimicrobianos somente em caso de suspeita ou presença de infecção bacteriana associada (conforme protocolos institucionais). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação - Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso 2021.(3)

Após as pesquisas nas bases de dados eletrônicas, os registros encontrados foram reunidos e as duplicatas removidas. Em uma primeira etapa de triagem (*screening*), os títulos e resumos dos registros recuperados foram lidos para identificação daqueles com potencial relevância para a pesquisa. Todas as referências com a menor indicação de preenchimento dos critérios de inclusão seguiram para a próxima etapa de leitura na íntegra (fase de leitura de texto completo). Finalmente, os estudos que cumpriram com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos tiveram seus dados extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel®. Todas as etapas supracitadas foram conduzidas por dois revisores de maneira independente. Potenciais discrepâncias entre revisores foram discutidas e resolvidas em reuniões de consenso e com a presença de um terceiro pesquisador, sempre que necessário.

Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos e em literatura cinza (clinicaltrials.gov) também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados. Os critérios de inclusão foram os dispostos na Tabela 2 (seguindo a pergunta de pesquisa e acrônimo PICOS). Foram excluídos:

- Resumos ou pôsteres de congresso;
- Artigos em pré-print (sem processo de revisão por pares – *peer review*);
- Estudos publicados em caracteres não-romanos;
- Avaliações econômicas (p. ex. custo-efetividade, custo-utilidade);
- Estudos sem comparador (braço único, *single-arm*);

- Estudos que avaliaram associação de baricitinibe com outras tecnologias, exceto a terapia padrão;
- Estudos que avaliaram outra doença ou conjunto de doenças respiratórias causadas por coronavírus, não deixando claro o diagnóstico de COVID-19;
- Estudos incompletos, em andamento, sem resultados de eficácia ou segurança passíveis de análise ou que não trouxeram a definição clara da população ou indicação do tratamento com baricitinibe.

A seguir, é mostrado o fluxograma resumindo do processo de seleção dos estudos realizado pelo NATS de acordo com o PRISMA atualizado em 2020 (Figura 3).

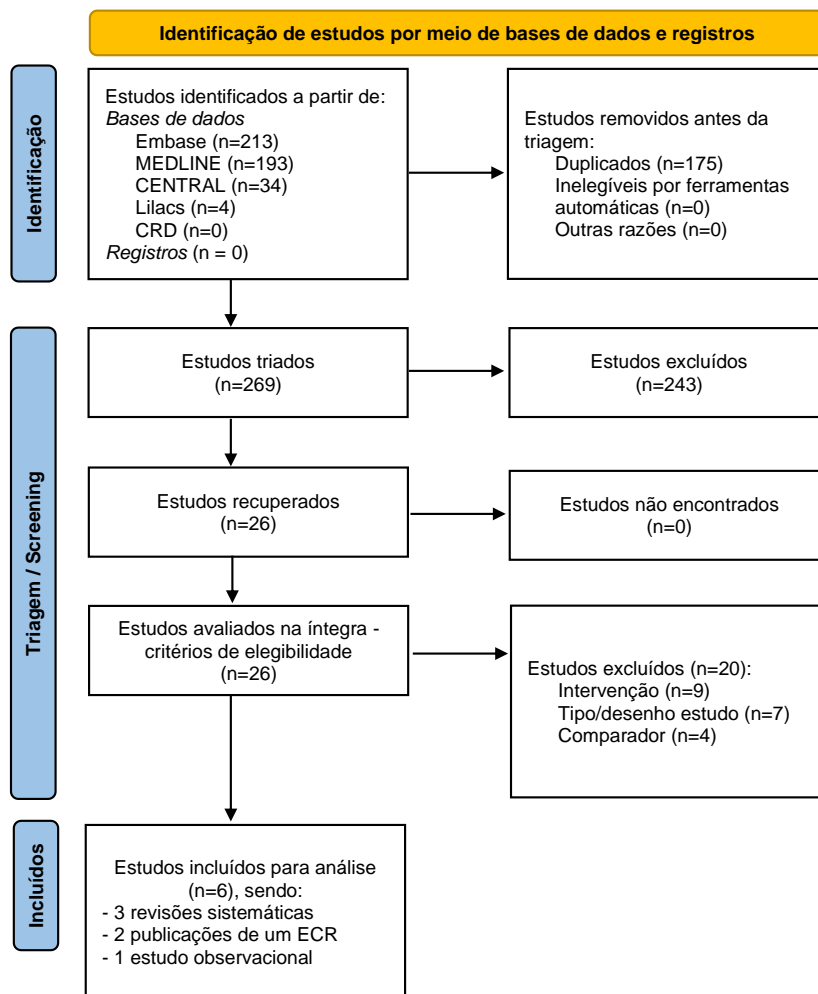


Figura 3. Seleção de estudos de eficácia e segurança conduzida pelo NATS

Após a remoção de duplicatas, 243 foram considerados irrelevantes para a pesquisa, sendo 26 recuperados e elegíveis para leitura na íntegra e 20 excluídos após essa fase (ver lista dos estudos excluídos após leitura na íntegra e suas justificativas estão no Anexo 3).

Ao fim do processo, seis artigos foram considerados como pertinentes ao tema e incluídos pelo NATS para análise. Destes, somente o ensaio clínico randomizado COV-BARRIER (12) havia sido avaliado como parte da revisão sistemática e síntese de evidências clínicas pelo demandante. Isso se deve, possivelmente, devido à publicação recente dos demais estudos e pelas diferenças nos critérios de seleção dos registros, uma vez que o NATS incluiu também estudos do tipo observacional/de mundo real nesta síntese. Estudos adicionais incluídos pelo NATS foram: três revisões sistemáticas com meta-análise (sendo um dos estudos referente a uma meta-análise em rede), um estudo exploratório e de acompanhamento do ensaio clínico COV-BARRIER recentemente publicado (NCT04421027) e um estudo observacional do tipo coorte comparativa(13) que foi incluído somente no tópico descritivo “3.5.3 Outras evidências” do material do demandante (p. 54), porém não entrou para síntese de evidências global. As principais características dos estudos incluídos pelo NATS são mostradas no Quadro 3.

Quadro 3. Características gerais dos estudos incluídos pelo NATS

Autor, ano	Desenho	Local	População	Intervenções	N
Cheng 2021	RSNMA	China	Pacientes adultos hospitalizados com COVID-19	Baricitinibe vs. placebo/terapia padrão ou outras 47 intervenções	61 ECR (n=1 de interesse) [‡]
Limem 2021	RSMA	Indonésia	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Inibidores JAK vs. placebo/TP ou outras intervenções	14 estudos (n=1 de interesse) [‡]
Lin 2021	RSMA	China	Pacientes hospitalizados com COVID-19	Baricitinibe isolado ou combinado vs. outras intervenções	12 estudos (n=1 de interesse) [‡]
Ely 2022	ECR fase III COV-BARRIER (exploratório, <i>follow-up</i>) NCT04421027	Argentina, Brasil, EUA, México	Pacientes adultos hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 confirmada e ventilação mecânica invasiva inicial ou oxigenação por membrana extracorpórea	Baricitinibe 4mg 1x/dia - 14 dias + TP TP [#]	51 50
Marconi 2021	ECR fase III COV-BARRIER NCT04421027	12 países*	Pacientes adultos hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 confirmada, evidência de pneumonia ou COVID-19 ativo e sintomático	Baricitinibe 4mg 1x/dia - 14 dias + TP TP [#]	764 761
Perez-Alba 2021	Estudo observacional	México	Pacientes adultos hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 confirmada, necessidade de oxigênio suplementar	Baricitinibe 4mg 1x/dia por 14 dias + dexametasona Dexametasona	123 74

Legendas: *Países da Ásia, Europa, Américas do Norte e Sul; # Terapia padrão definida como uso de corticoesteroides sistêmicos, dexametasona ou antivirais se necessário ; [‡] Somente um ECR incluído que se refere a comparação de interesse para este parecer - COV-BARRIER (Marconi et al., 2021); ECR: Ensaio clínico randomizado; EUA: Estados Unidos da América; RSMA: revisão sistemática com meta-análise; RSNMA: revisão sistemática com meta-análise em rede; TP: terapia padrão

No Quadro 4 são mostrados os artigos incluídos pelo demandante na revisão sistemática e o posicionamento do NATS em relação à sua inclusão ou exclusão para a avaliação da evidência. Esta análise foi baseada nos critérios de

elegibilidade elaborados pelo NATS, que priorizou as evidências clínicas (eficácia e segurança) e comparativas da tecnologia com terapia padrão, obtidas de estudos intervencionais e observacionais (estudos primários).

Quadro 4. Avaliação do NATS sobre os estudos apresentados pelo demandante

Estudos incluídos pelo demandante	Avaliação NATS	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Marconi et al., 2021(12) (estudo COV-BARRIER)	X	
Ohsfeldt et al., 2021(14)		Estudo de custo-efetividade cujo caso-base inclui as diferenças numéricas em efetividade do estudo COV-BARRIER, o qual já está incluído na análise

6.3 Evidência Clínica: detalhamento sobre os estudos incluídos pelo NATS

As evidências clínicas apresentadas têm por base os seis artigos incluídos na revisão sistemática conduzida pelo NATS. É importante ressaltar que toda a evidência apresentada pelo demandante foi lida e ponderada; contudo, para fim de validação dos resultados, o NATS extraiu todos os desfechos a partir dos estudos publicados. A extração de dados foi realizada por dois revisores de forma independente, sendo um terceiro consultado em casos de discrepâncias. Caso pertinente e necessário, dados adicionais foram coletados a partir do banco clinicaltrials.gov, onde também podem ser encontrados protocolo de ensaios clínicos.

Revisões sistemáticas e meta-análises

Os estudos de Cheng et al., 2021(15), Limen et al., 2021(16) e Lin et al., 2021(17) referem-se à revisões sistemáticas com meta-análises pertinentes ao tema, avaliando o efeito de tecnologias em pacientes hospitalizados com COVID-19 (casos severos e não severos). Enquanto Cheng et al., 2021(15) e Limen et al., 2021(16) apresentaram um escopo mais amplo de revisão – comparando a eficácia e segurança de diferentes medicamentos ou classes de medicamentos contra COVID-19, Lin et al., 2021(17) avaliou os efeitos apenas do baricitinibe (isolado ou combinado com outras terapias). Todas as revisões incluíram um único estudo clínico para a comparação baricitinibe vs. terapia padrão (foco deste parecer): o ensaio clínico randomizado COV-BARRIER(12). Apesar disso, observam-se pequenas diferenças (não significativas) entre os resultados reportados pelas revisões sistemáticas para alguns desfechos, provavelmente justificadas pelos diferentes métodos estatísticos e medidas de efeito (risco relativo – RR, odds ratio – OR) empregadas pelos autores. Limen et al., 2021(16) e Lin et al., 2021(17) conduziram meta-análises convencionais/pareadas, enquanto Cheng et al., 2021(15) realizou uma meta-análise em rede. Todos os estudos demonstram uma redução significativa da mortalidade no grupo baricitinibe combinado com terapia padrão vs. terapia padrão (desfecho mensurado em qualquer tempo, 28-60 dias). Para os demais desfechos (eventos adversos, deterioração clínica, taxa e tempo de recuperação) não foram verificadas diferenças entre grupos de tratamento. Ver Quadro 5.

Quadro 5. Características e resultados encontrados nas revisões sistemáticas e meta-análises

Autor, ano	Desenho	Comparação	Desfechos	Resultado* [95% IC]	Conclusões
Cheng, 2021	RSNMA	Baricitinibe + TP vs. TP	a. Mortalidade (qualquer tempo) (pacientes não graves)	OR 0,58 [0,42-0,82]	Redução mortalidade no grupo baricitinibe. Sem diferença entre grupos em proporção de eventos adversos
			b. Eventos adversos (pacientes não graves)	OR 1,00 [0,61-1,67]	
Limen, 2021	RSMA	Baricitinibe + TP vs. TP	a. Mortalidade (qualquer tempo)	RR 0,62 [0,46-0,83]	Redução mortalidade no grupo baricitinibe. Sem diferenças entre grupos para outros desfechos
			b. Deterioração clínica	RR 0,91 [0,78-1,06]	
			c. Taxa recuperação	RR 1,04 [0,98-1,11]	
			d. Tempo recuperação	MD -1,0 [-1,15; 0,85]	
Lin, 2021	RSMA	Baricitinibe + TP vs. TP	a. Mortalidade (qualquer tempo)	RR 0,64 [0,47-0,86]	Redução mortalidade no grupo baricitinibe. Sem diferença entre grupos em proporção de eventos adversos sérios
			b. Eventos adversos sérios	RR 0,85 [0,67-1,07]	

Legenda: *Resultados apresentados como medida de desfecho e apresentados com seu respectivo intervalo de confiança de 95%; MD: *mean difference* (diferença entre médias); OR: odds ratio; RR: risco relativo; RSMA: revisão sistemática com meta-análise; RSNMA: revisão sistemática com meta-análise em rede; TP: terapia padrão.

Ensaio clínico randomizado

O estudo COV-BARRIER (NCT04421027), publicado por Marconi et al., 2021 é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, paralelo, controlado contra placebo e de fase III que avaliou os efeitos do uso 1x ao dia de baricitinibe (4 mg) combinado com terapia padrão comparado a terapia padrão durante 14 dias em pacientes adultos hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente (n=764 vs. n=761, respectivamente). O protocolo do estudo COV-BARRIER foi alterado em 20 de outubro de 2020, limitando a inclusão de pacientes com necessidade de uso de oxigênio como suporte do tratamento (pontuação na escala *National Institute of Allergy and Infectious Disease Ordinal Scale* [NIAID-OS] 5 ou 6). A terapia padrão incluiu o uso de corticoesteroides sistêmicos (utilizados em aproximadamente 80% dos pacientes), dexametasona (em 90% dos pacientes), antivirais (nomeadamente remdesiniver que foi utilizado em aproximadamente 20% dos pacientes) ou a combinação destes, sempre que necessário. Todos os pacientes receberam anticoagulantes como profilaxia contra eventos tromboembólicos. As características sociodemográficas foram similares entre os grupos de pacientes, sem diferenças basais estatisticamente significativas entre os grupos baricitinibe vs. terapia padrão, respectivamente: idade média 57,8 anos (DP 14,3) vs. 57,5 anos (DP 13,8); homens correspondem a 64% vs. 62%; pontuação na escala NIAID-OS 4 de 12% vs. 13%; pontuação NIAID-OS 5 de 64% vs. 62%; pontuação NIAID-OS 6 de 24% vs. 25%; uso concomitante de corticoesteroides sistêmicos de 80% vs. 78% e de dexametasona de 92% vs. 90%. O desfecho primário do estudo foi um desfecho composto relacionado à proporção de pacientes que progrediu para um alto fluxo de oxigênio, ventilação não invasiva, ventilação mecânica invasiva ou morte no dia 28, avaliada como intenção de tratar (*intention to treat*) na população. Dentre os principais desfechos secundários estabelecidos no protocolo do ensaio e reportados no estudo estão: a mortalidade por todas as causas no dia 28, melhora clínica, dias sem ventilação, duração da hospitalização, tempo de recuperação. A mortalidade por todas as causas no dia 60 foi um desfecho exploratório. Os

autores realizaram avaliações para toda a coorte randomizada (população 1 – P1) e também apenas para pacientes em estado mais grave - que necessitaram de suplementação com oxigênio no início do estudo e não receberam dexametasona ou outros corticoesteroides sistêmicos (população 2 – P2).

Por sua vez, a recente publicação de Ely et al., 2022(18) se refere a um estudo exploratório de acompanhamento realizado a partir do COV-BARRIER (NCT04421027). Neste caso, foram incluídos pacientes com COVID-19 hospitalizados em estado crítico (não avaliados previamente na coorte principal do estudo de fase III) e necessitando de ventilação mecânica invasiva inicial ou oxigenação por membrana extracorpórea. Pacientes receberam baricitinibe 4 mg 1x/dia combinado com terapia padrão (n=51) ou terapia padrão (n=50). Ver Quadro 6.

Quadro 6. Características e resultados encontrados nos ensaios clínicos randomizados

Autor, ano	Desenho	Comparação	Desfechos	Resultado# [95% IC]	Conclusões
Marconi, 2021(12)	ECR fase III COV-BARRIER NCT04421027	Baricitinibe + TP vs. TP	a. Progressão após 28 dias (desfecho composto*) - P1	OR 0,85 [0,67-1,08]	Redução mortalidade em 28 e 60 dias e melhora clínica no grupo baricitinibe. Sem diferença vs. terapia padrão para outros desfechos
			b. Progressão após 28 dias (desfecho composto*) - P2	OR 1,12 [0,58-2,16]	
			c. Mortalidade em 28 dias	HR 0,57 [0,41-0,78]	
			d. Mortalidade em 60 dias	HR 0,62 [0,47-0,83]	
			e. Melhora clínica (NIAID-OS em 14 dias)	OR 1,28 [1,05-1,56]	
			f. Dias sem ventilação	LSMD 0,75 [0 a 1,5]	
			g. Duração hospitalização	LSMD -0,76 [-1,6 a 0]	
			h. Tempo de recuperação	RR 1,11 [0,99-1,24]	
			i. Eventos adversos sérios	15% vs. 18% P=0.08**	
			j. Eventos adversos emergentes	45% vs. 44%; p=0.96**	
Ely, 2022(18)	ECR fase III COV-BARRIER (exploratório, follow-up) NCT04421027	Baricitinibe + TP vs. TP	a. Mortalidade em 28 dias	HR 0,54 [0,31-0,96]	Redução mortalidade em 28 e 60 dias no grupo baricitinibe. Sem diferença vs. terapia padrão para outros desfechos
			b. Mortalidade em 60 dias	HR 0,56 [0,33-0,97]	
			c. Melhora clínica (NIAID-OS em 14 dias)	OR 1,97 [0,94-4,09]	
			c. Dias sem ventilação	MD 2,36 [-1,38; 6,09]	
			d. Duração hospitalização	LSMD -2,3 [-4,59 a 0]	
			e. Eventos adversos emergentes	88% vs. 96% p=0.14**	
			f. Eventos adversos sérios	50% vs. 71% p=0.03**	
			g. Descontinuação por evento adverso	28% vs. 35% p=0.47**	

Legendas: *Desfecho primário composto: progressão para oxigênio de alto fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica invasiva (incluindo oxigenação por membrana extracorpórea) ou morte, no dia 28. **Valor de p calculado pelos pareceristas a partir dos dados do estudo primário. #Resultados apresentados como medida de desfecho e apresentados com seu respectivo intervalo de confiança de 95%. HR: hazard ratio; LSMD: *least squares mean difference*; MD: *mean difference* (diferença entre medias); OR: odds ratio; RR: risco relativo; TP: terapia padrão. P1: população 1 inclui todos os pacientes randomizados. P2: população 2 inclui pacientes que necessitaram de suplementação com oxigênio no início do estudo e não receberam dexametasona ou outros corticoesteroides sistêmicos.

Estudos observacionais

O artigo de Perez-Alba et al., 2021(13) é um estudo observacional retrospectivo conduzido no México em pacientes hospitalizados por COVID-19 em estado grave e com necessidade de oxigênio suplementar. Os pacientes receberam baricitinibe (1x/dia, 4 mg) combinado com dexametasona (terapia padrão) (n=123) ou dexametasona (n=74). Baricitinibe foi descontinuado após 14 dias de tratamento ou na alta hospitalar (o que ocorresse primeiro). O desfecho primário foi a avaliação da mortalidade. A idade média dos pacientes foi de 59,9 anos (DP 14,5), sendo a maioria do sexo masculino (62,1%) e necessitando de oxigênio suplementar de baixo fluxo quando admitidos no hospital (67,7%). Durante o estudo, em quase metade dos casos (42,9%) foi necessária admissão em unidades de tratamento intensivo (UTI); 25,8% dos pacientes foram submetidos a ventilação mecânica invasiva. Destaca-se que há diferenças basais entre os grupos do estudo baricitinibe + dexametasona vs. dexametasona, em especial para as variáveis hipertensão (28,7% vs. 45,9%, $p=0,01$) e doença renal crônica (2,5% vs. 20,3%, $p<0,01$) e para alguns parâmetros laboratoriais/bioquímicos (valores de hemoglobina, creatinina, LDH, fibrinogênio e D-dímero), requerendo cautela durante a interpretação dos resultados. Ver Quadro 7.

Quadro 7. Características e resultados encontrados nos estudos observacionais

Autor, ano	Desenho	Comparação	Desfechos	Resultado# [95% IC]	Conclusões
Perez-Alba 2021(13)	Estudo observacional	Baricitinibe + dexametasona vs. Dexametasona	a. Mortalidade em 30 dias	HRa 0,50 [0,32-0,78]	Redução mortalidade em 30 dias no grupo com baricitinibe. Aumento do tempo de hospitalização e taxa de progressão (oxigênio alto fluxo) no grupo baricitinibe.
			b. Duração hospitalização	8 dias vs. 6 dias $p=0.01$	
			c. Progressão - oxigênio alto fluxo	21.1% vs. 6.7% $p<0.01$	
			d. Progressão - ventilação mecânica invasiva	12.1% vs. 13.5% $p=0.94$	

Legenda: HRa = hazard ratio não ajustado

6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Os desfechos clínicos reportados no dossiê do demandante foram: mortalidade, progressão, melhora clínica, duração da hospitalização e segurança. Não foram discriminadas as definições acuradas destes desfechos, quais os eventos estão contemplados ou os tempos de mensuração dos resultados. Assim, o NATS realizou a sua avaliação com base na descrição dos desfechos e resultados apresentados pelos estudos incluídos (ressalta-se que nenhum estudo avaliou qualidade de vida):

Desfecho 1: Progressão após 28 dias (desfecho primário composto)

Comparação: baricitinibe + terapia padrão vs. terapia padrão

De acordo com Marconi et al., 2021(12), não houve diferenças significativas entre tratamentos para o desfecho primário composto de progressão no dia 28 (definido como: progressão para oxigênio de alto fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica invasiva incluindo oxigenação por membrana extracorporeal ou morte) tanto na população 1 (incluindo todos os pacientes randomizados) (27,8% no grupo baricitinibe + terapia padrão vs. 30,5% no grupo terapia padrão (OR 0,85 [IC 95% 0,67-1,08]; p=0,18)) quanto na população 2 (pacientes mais críticos que necessitaram de suplementação com oxigênio no início do estudo e não receberam dexametasona ou corticoesteroides sistêmicos) (proporções 28,9% e 27,1%, respectivamente (OR 1,12 [IC 95% 0,58-2,16]; p=0,73)).

Desfecho 2: Redução da mortalidade por todas as causas (28, 30 e 60 dias)

Comparação: baricitinibe + terapia padrão vs. terapia padrão

De acordo com o ensaio clínico pivotal COV-BARRIER(12), houve uma redução significativa da mortalidade nos pacientes do grupo baricitinibe + terapia padrão comparado aqueles que receberam apenas terapia padrão após 28 dias: 62/764 (8,1%) vs. 100/761 (13,1%), com um HR 0,57 [IC 95% 0,41-0,78]; p=0,0018. Resultados similares foram reportados no estudo exploratório de Ely et al., 2022(18) com uma coorte de pacientes em estado crítico (com necessidade de ventilação invasiva): taxas de mortalidade após 28 dias de 39% vs. 58%, com um HR 0,54 [IC 95% 0,31-0,96]; p=0,030. As meta-análises convencionais conduzidas por Limen et al., 2021(16) e Lin et al., 2021(17) (com base no único estudo COV-BARRIER de Marconi et al., 2021) confirmam estas evidências, apesar de mostrarem valores de efeito levemente diferentes com RR 0,62 [IC 95% 0,46-0,82] e RR 0,64 [IC 95% 0,47-0,86], respectivamente, provavelmente justificados pelas diferenças nas medidas de efeito e modelos/métodos estatísticos empregados pelos autores. A meta-análise em rede de Cheng et al., 2021(15) também corrobora com estes achados, demonstrando uma redução de mortalidade em 28 dias por todas as causas em pacientes hospitalizados de OR 0,58 [IC 95% 0,42-0,82], e em especial naqueles com COVID-19 não severo (OR 0,22 [CI 95% 0,13-0,37]) (único estudo incluído pelos autores para esta comparação foi COV-BARRIER). O ranqueamento das tecnologias utilizando a técnica SUCRA (*surface under the cumulative curve analysis*) revelou valores de probabilidade de 59,2% para o grupo baricitinibe vs. 33,9% para terapia padrão neste desfecho (mortalidade) para pacientes com doença não grave.

De acordo com Marconi et al., 2021(12) e Ely et al., 2022(18), os resultados para o desfecho de mortalidade por qualquer causa mantiveram-se estatisticamente significativos, em favor do uso do baricitinibe, após 60 dias: HR 0,62 [IC 95% 0,47-0,83]; p=0,0050 e HR 0,56 [IC 95% 0,33-0,97]; p=0,027, respectivamente.

Comparação: baricitinibe + dexametasona vs. dexametasona

No estudo observacional de Perez-Alba et al., 2021(13) a mortalidade foi avaliada em 30 dias, tendo um resultado de HR não ajustado de HRa 0,50 [IC 95% 0,32-0,78]; p<0,01, evidenciando uma redução significativa no número de mortes com o uso da combinação baricitinibe + dexametasona vs. dexametasona. O número necessário para tratar (NNT) para o alcance de um benefício neste caso foi de 4,94. Análises multivariadas não alteraram este resultado, que se manteve significativo a favor da combinação baricitinibe + dexametasona.

Desfecho 3: Progressão para uso de oxigênio/ventilação (30 dias)

Comparação: baricitinibe + dexametasona vs. dexametasona

Perez-Alba et al., 2021(13) menciona que a combinação baricitinibe + dexametasona levou a um aumento significativo na progressão para oxigênio de alto fluxo quando comparado com a dexametasona isolada (21,1% vs. 6,7%, respectivamente; $p < 0,01$). Por outro lado, não foram encontradas diferenças significativas entre grupos para progressão para ventilação mecânica invasiva (12,1% vs. 13,5%, respectivamente; $p = 0,94$).

Desfecho 4: Probabilidade de melhora clínica (14 dias)**Comparação:** baricitinibe + terapia padrão vs. terapia padrão

O estudo COV-BARRIER de Marconi et al., 2021(12) encontrou diferenças estatisticamente significativas favorecendo o uso de baricitinibe + terapia padrão para melhora do status clínico dos pacientes (resultados em 14 dias), com OR 1,28 [IC 95% 1,05-1,56]; $p = 0,017$. Entretanto, esse dado não foi corroborado pelo estudo de Ely et al., 2022(18) que demonstrou não haver diferenças entre grupos na população com COVID-19 mais crítica (OR 1,97 [IC 95% 0,94-4,09]; $p = 0,068$). A meta-análise feita por Limen et al., 2021(16) também demonstrou não existir diferenças significativas entre grupos para deterioração clínica dos pacientes: RR 0,91 [95% IC 0,78-1,06].

Desfecho 5: Tempo para recuperação**Comparação:** baricitinibe + terapia padrão vs. terapia padrão

Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos de tratamento para o tempo de recuperação de acordo com Marconi et al., 2021(12): médias de 10 dias (9 a 11) e 11 dias (10 a 12) para baricitinibe + terapia padrão vs. terapia padrão, respectivamente (RR 1,11 [95% IC 0,99-1,24]; $p = 0,15$). Resultado similar utilizando outras medidas de efeito foi reportado por Limen et al., 2021(16): MD -1,00 [95% IC -1,15 a 0,85].

Desfecho 6: Dias sem ventilação**Comparação:** baricitinibe + terapia padrão vs. terapia padrão

Na publicação de Marconi et al., 2021(12) (COV-BARRIER), pacientes em uso de baricitinibe apresentaram uma média de 24,5 dias (DP 0,39) sem necessidade de ventilação, que não foi estatisticamente diferente aos valores do grupo controle de 23,7 dias (DP 0,39) (LSMD - *least squares mean difference* de 0,75 [IC 95% -0,00 a 1,5]; $p = 0,059$). Ely et al., 2022(18) também não encontrou diferenças entre grupos para este desfecho com médias de 8,1 dias (DP 10,2) e 5,5 dias (DP 8,4), respectivamente (MD 2,36 [IC 95% -1,38 a 6,09]; $p = 0,21$) em pacientes mais críticos.

Desfecho 7: Duração da hospitalização**Comparação:** baricitinibe + terapia padrão vs. terapia padrão

Não foram encontradas diferenças entre os grupos de tratamento para o desfecho de duração da hospitalização de acordo com os resultados do COV-BARRIER publicados tanto por Marconi et al., 2021(12): 12,9 dias (DP 0,40) em pacientes que utilizaram baricitinibe comparado a 13,7 dias (DP 0,40) no grupo controle (LSMD -0,76 [IC 95% -1,6 a 0,0]; $p = 0,063$), quanto por Ely et al., 2022(18): 23,7 dias (DP 7,1) vs. 26,1 dias (DP 3,9), respectivamente (LSMD -2,30 [IC 95% -4,59 a 0,0]; $p = 0,050$) em pacientes mais críticos.

Comparação: baricitinibe + dexametasona vs. dexametasona

No estudo observacional de Perez-Alba et al., 2021(13), a média da duração da internação foi significativamente maior com baricitinibe combinado com dexametasona na comparação com dexametasona em monoterapia: 8 dias [IQR 5-13] vs. 6 dias [IQR 3-12]; $p=0,01$.

6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Desfecho 8: *Eventos adversos sérios (28 dias)*

Comparação: baricitinibe + terapia padrão vs. terapia padrão

Uma vez que os autores do ensaio clínico não informaram o valor de p (trouxeram apenas os dados absolutos referentes a incidência de eventos adversos de cada tratamento), os pareceristas do NATS realizam este cálculo para confirmar a existência de diferença estatisticamente significativa entre tratamentos. Não foram encontradas diferenças significativas entre tratamentos para os desfechos de segurança no estudo de Marconi et al., 2021(12) que reportou taxas de eventos adversos sérios de 15% e 18% ($p = 0,09$) para os grupos baricitinibe + terapia padrão vs. terapia padrão, respectivamente. A meta-análise de Lin et al., 2021(17) incluindo o estudo de Marconi et al., 2021 apresentou um valor de RR de 0,85 [95% IC 0,67-1,07], confirmando não haver diferença estatisticamente significativa entre tratamentos. Os eventos adversos sérios mais reportados foram infecções sérias (9% no grupo baricitinibe vs. 10% no comparador) e eventos tromboembólicos (3% em cada grupo). Todos os demais eventos adversos foram reportados em <1% da população; sem diferenças entre grupos.

Por sua vez, no estudo de Ely et al., 2022(18) as taxas de eventos adversos sérios foram de 50% no grupo baricitinibe e 71% na terapia padrão. Os cálculos dos pareceristas do NATS mostram, neste cenário, que baricitinibe levou a menor incidência destes eventos nos pacientes em estado crítico ($p = 0,03$). De acordo com os autores, os principais eventos adversos foram infecções sérias (44% vs. 53%) e eventos tromboembólicos (6% em cada grupo); sem diferenças entre grupos.

Desfecho 9: *Eventos adversos relacionados ao tratamento (28 dias)*

Comparação: baricitinibe + terapia padrão vs. terapia padrão

Segundo Marconi et al., 2021(12) as taxas de eventos adversos relacionados ao tratamento foram de 45% no grupo baricitinibe vs. 44% no controle; Ely et al., 2022(18) reportou valores de 88% e 96%, respectivamente. A meta-análise em rede de Cheng et al., 2021(15) não encontrou diferenças entre tratamentos para este desfecho em pacientes não graves ($p>0,05$) com OR de 1,00 [95% IC 0,61-1,67]. O resultado da análise SUCRA demonstrou valores próximos de probabilidade entre grupos: 40,1% para baricitinibe + terapia padrão vs. 39,5% para terapia padrão.

Desfecho 10: *Descontinuação por evento adverso (28 dias)*

Comparação: baricitinibe + terapia padrão vs. terapia padrão

Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos para o desfecho de descontinuação do tratamento por evento adverso, com taxas de 7% no grupo baricitinibe e 9% no controle de acordo com Marconi et al., 2021(12) e de 28% vs. 35%, respectivamente, de acordo com Ely et al., 2022(18).

6.4 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do demandante

O demandante avaliou o risco de viés do único ensaio clínico randomizado incluído (COV-BARRIER) através da ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0), como recomendado pelo Ministério da Saúde. Os resultados foram dispostos no anexo 4 do dossiê (Figura 4). Todos os domínios da ferramenta foram considerados como de ‘baixo risco de viés’ para todos os desfechos ponderados pelo demandante: mortalidade, progressão, melhora do status clínico, duração da hospitalização e segurança. Entretanto, não há informações adicionais sobre como foi realizado esse julgamento e as quais implicações dos resultados obtidos.

Não esteve previsto no documento do demandante uma avaliação da qualidade metodológica de outros tipos de estudos (nomeadamente das revisões sistemáticas ou de estudos econômicos) caso os mesmos fossem incluídos na síntese de evidências.



Figura 4. Análise do risco de viés realizada pelo demandante, de acordo com a ferramenta Risk of Bias versão 2 da Cochrane

Fonte: material do demandante (dossiê anexo 4).

6.5 Risco de viés dos estudos de acordo com análise do NATS

O NATS avaliou a qualidade metodológica das revisões sistemáticas com meta-análises incluídas neste parecer através da ferramenta AMSTAR 2 checklist - *Quality Assessment for Systematic Reviews* (19). Essa ferramenta é composta por 16 itens que avaliam o cumprimento de atributos metodológicos para esse tipo de estudo. A confiança nos resultados é graduada como: alta, moderada, baixa ou criticamente baixa. O NATS também reavaliou o risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (domínios de seleção, desempenho, detecção, atrito e reporte) utilizando a mesma ferramenta empregada pelo demandante (RoB 2.0) (20). Por fim, o risco de viés de estudos observacionais foi avaliado pela ferramenta ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions*) (21), considerando os domínios de confundimento, seleção de participantes, classificação das intervenções, desvio das intervenções pretendidas, falta de dados, mensuração dos resultados e seleção dos resultados.

Revisões sistemáticas e meta-análises

As meta-análises de Limen et al., 2021 e Lin et al., 2021 (16,17) foram consideradas como de qualidade baixa-criticamente baixa de acordo com a ferramenta AMSTAR 2 (ver Quadro 8). Os estudos apresentam falhas metodológicas importantes, e, portanto, a interpretação dos resultados gerais deve ser realizada com cautela. O estudo de Chen et al., 2021 (22) foi classificado com qualidade moderada. Apenas a revisão de Limen et al., 2021 (16) apresentou um registro/protocolo prévio do estudo (Q2). O item Q7 (fornecimento de listas completas dos estudos excluídos com justificativa após leitura na íntegra) não foi cumprido ou foi apenas parcialmente cumprido pelos autores. As meta-análises de Limen et al., 2021 e Lin et al., 2021 (16,17) foram consideradas metodologicamente insatisfatórias (Q11), uma vez que a combinação de resultados não foi realizada com métodos estatísticos apropriados ou esteve pouco clara (p. ex. combinação de estudos com diferentes desenhos epidemiológicos, desfechos e comparadores). Os autores não avaliaram o impacto da heterogeneidade e viés dos estudos primários individuais nas meta-análises (Q12), apesar de terem brevemente discutido este ponto no artigo (Q13, Q14).

Quadro 8. Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas – AMSTAR 2

Domínio	Cheng et al., (2021)	Limen et al., (2021)	Lin et al., (2021)
Q1	S	S	S
Q2	N	S	N
Q3	S	S	S
Q4	S	S	S
Q5	S	S	S
Q6	S	S	S
Q7	N	P/S	P/S
Q8	S	S	P/S
Q9	S	S	P/S
Q10	S	S	S
Q11	S	N	N
Q12	N	N	N
Q13	S	S	S
Q14	S	S	N
Q15	S	S	N
Q16	S	S	S
Confiança nos resultados	Moderada	Baixa	Criticamente baixa

Legenda: N: não; P/S: parcialmente sim; S: sim. As questões Q1-Q16 estão descritas no AMSTAR 2: *a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions* (19)

Ensaio clínico randomizado

Por sua vez, na avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos pela ferramenta RoB 2.0, os pareceristas do NATS verificaram, de maneira geral, uma qualidade moderada (ver Quadro 9). Algumas preocupações metodológicas foram notadas no estudo COV-BARRIER com relação a mensuração de desfechos, em especial para o desfecho primário definido pelos autores como progressão em 28 dias. Trata-se de um resultado composto que pode incluir tanto a progressão de

pacientes para oxigênio de alto fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica invasiva (oxigenação por membrana extracorporal) ou morte. Esse tipo de avaliação pode introduzir um importante viés na interpretação dos dados, uma vez que não fica claro o impacto da intervenção na ocorrência de um ou mais destes componentes. Os desfechos de segurança são pouco objetivos e não estão contidos no protocolo do ensaio clínico. É possível que existam outros vieses não declarados no estudo.

Quadro 9. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados – RoB 2

Estudos	Desfechos	Randomização	Desvio da intervenção pretendida	Dados de resultados faltantes	Mensuração desfecho	Seleção resultado	Viés global
Marconi et al., 2021	Progressão - 28 dias (desfecho composto)				1		Algumas preocupações
	Mortalidade (28 e 60 dias)						
	Melhora clínica (NIAID-OS - 14 dias)				2		Algumas preocupações
	Dias sem ventilação						
	Duração da hospitalização						
	Tempo de recuperação				2		Algumas preocupações
	Eventos adversos sérios				3		Algumas preocupações
	Eventos adversos relacionado tratamento				3		Algumas preocupações
	Descontinuação por evento adverso				3		Algumas preocupações
Ely et al., 2022	Mortalidade (28 e 60 dias)						
	Melhora clínica (NIAID-OS - 14 dias)				2		Algumas preocupações
	Dias sem ventilação						
	Duração da hospitalização						
	Eventos adversos sérios				3		Algumas preocupações
	Eventos adversos relacionado tratamento				3		Algumas preocupações
	Descontinuação por evento adverso				3		Algumas preocupações

Legenda: Baixo risco de viés Algumas preocupações Alto risco de viés

Explicação: 1 = Desfecho composto que inclui a progressão para oxigênio de alto fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica invasiva (oxigenação por membrana extracorporeal) ou morte, no dia 28. Não está claro se a intervenção impacta na ocorrência de um ou mais componentes do desfecho e como foram mensurados.

2 = Avaliadores não eram ou provavelmente não eram cegos e o desfecho pode ser influenciado pelo conhecimento da intervenção.

3 = Desfechos pouco objetivos e não constam em protocolo.

Estudos observacionais

A ferramenta ROBINS-I aplicada pelo NATS no estudo observacional de Perez Alba et al., 2021 revelou uma qualidade geral moderada (ver Quadro 10). Algumas preocupações metodológicas foram notadas, em especial pela falta de ajuste a variáveis de confundimento no estudo. Diferenças basais importante entre grupos (baricitinibe + dexametasona vs. dexametasona) foram observadas para diferentes parâmetros laboratoriais e incidência de doença renal crônica (maior no grupo dexametasona: 20.3% vs. 2.5%). Os autores não avaliaram a influência destes fatores nos desfechos do estudo e não discutiram seus potenciais efeitos nos resultados/conclusões. Apesar de os autores afirmarem em texto que não houve diferença entre tratamentos na progressão para ventilação mecânica invasiva, observa-se uma taxa mais elevada de progressão para oxigênio de alto fluxo no grupo baricitinibe (21,1%) comparado ao controle dexametasona (6,7%), a qual não deve ser omitida (domínio 'seleção de resultados'), especialmente tendo em conta que a duração da hospitalização foi significativamente maior no grupo baricitinibe ($p=0,01$).

Quadro 10. Avaliação do risco de viés de estudos observacionais – ROBINS-I

Estudo	Desfechos	Confundimento	Seleção participantes	Classificação intervenção	Desvio da intervenção pretendida	Faltados	Mensuração resultados	Seleção resultado	Viés global
Perez-Alba et al., 2021	Mortalidade (30 dias)	1							Algumas preocupações
	Progressão ventilação	1						2	Algumas preocupações
	Duração da hospitalização	1							Algumas preocupações

Legenda: Baixo risco de viés Algumas preocupações Alto risco de viés

Explicação: 1 = Diferenças das características basais dos grupos de tratamento; sem ajuste dos fatores de confundimento.

2 = Resultados evidenciam diferença estatística entre grupos para o desfecho, que é contrariado na discussão e conclusão dos autores

6.6 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o demandante

O demandante ponderou a evidência global através da aplicação do sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) – como recomendado pelo Ministério da Saúde⁽⁹⁾ (anexo 6 do dossiê – Figura 5). Os desfechos avaliados para a comparação baricitinibe + terapia padrão vs. terapia padrão foram os mesmos apresentados para avaliação da qualidade (ferramenta RoB 2.0). Somente o estudo clínico COV-BARRIER foi incluído. Para os desfechos mortalidade, melhora do status clínico e segurança, a evidência foi pontuada como ‘alta’, enquanto para os desfechos progressão e duração da hospitalização a confiança na evidência foi rebaixada em um ponto devido à imprecisão dos resultados (IC 95% compreende efeito nulo e efeito de risco ou benefício). Entretanto, o demandante não apresentou nesta mesma tabela do GRADE um resumo dos resultados obtidos (medidas de efeito e direção do efeito), o que dificulta a interpretação de dados e reduz a transparência da evidência.

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

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

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

Figura 5. Avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE conduzida pelo demandante

Fonte: material do demandante (dossiê anexo 6 - página 113)

6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com NATS

A confiabilidade na evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito (muito baixa, baixa, moderada ou alta). Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade para cada um dos desfechos é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é de muito baixa qualidade, estudos futuros com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados. O NATS também conduziu a avaliação da certeza geral das evidências utilizando a ferramenta GRADE para cada desfecho e comparação previamente apresentados. Ver Quadro 11). A classificação geral variou entre muito baixa a alta.

Vale ressaltar que a influência da classificação de um desfecho em primário ou secundário sobre a confiabilidade na evidência não são fatores contemplados na ferramenta GRADE e, portanto, não levam ao rebaixamento do nível da evidência. Assim, todos os desfechos apresentados nos protocolos dos estudos clínicos e reportados nos artigos (independente de serem primários ou secundários) foram considerados pelos pareceristas. Pelo contrário, no caso de existir algum desfecho substitutivo (ou seja, um preditor ou fator/marcador substitutivo de um desfecho clínico real usado no estudo), o GRADE recomenda que confiança seja rebaixada no item 'evidência indireta'.

Para a comparação baricitinibe + terapia padrão vs. terapia padrão, a evidência foi proveniente de ensaio clínico randomizado (COV-BARRIER). Somente os desfechos de mortalidade (20 e 60 dias) foram julgados como com alta confiabilidade por cumprirem com os requisitos GRADE, incluindo delineamento e reporte apropriados e de acordo com protocolo. Os desfechos de segurança (eventos adversos e descontinuação) e probabilidade de melhora clínica em 14 dias apresentaram algumas incertezas em relação a risco de viés e imprecisão (sem diferenças entre tratamentos), sendo classificados como de confiança 'moderada'. A evidência foi considerada de baixa confiabilidade para o desfecho primário composto de progressão da doença e para os desfechos de dias sem ventilação, duração da hospitalização e tempo de recuperação dos pacientes devido, em especial, a imprecisão dos dados.

Todos os desfechos da comparação baricitinibe + dexametasona vs. dexametasona foram classificados como de confiabilidade muito baixa por serem provenientes de um único estudo observacional, sem ajustes aos fatores de confundimento, com algumas preocupações no reporte de resultados e imprecisão dos dados.

Quadro 11. Avaliação da certeza das evidências – GRADE completo

Nós consideramos para o GRADE apenas os estudos primários (ensaio clínico e observacional), uma vez que as revisões sistemáticas já contemplaram o ensaio clínico COV-BARRIER. Ressalta-se ainda que a evidência foi ponderada em separada para resultados obtidos nos artigos de Marconi et al. e Ely et al. uma vez que há diferenças nas populações (coorte geral com necessidade de oxigenação vs. coorte mais crítica de pacientes em ventilação mecânica).

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA							N. PACIENTES		RESULTADOS		
N Estudo	Desenho	Risco viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Alternativa	Comparador	Efeito [IC 95%]	Confiança #	Desfecho
COMPARAÇÃO:											
Baricitinibe + terapia padrão vs. terapia padrão											
Mortalidade por todas as causas (28 dias)											
2	ECR a. (Marconi et al.) ECR b. (Ely et al.)	não grave	não grave	não grave	não grave	-	a. 62/764 b. 20/51	a. 100/761 b. 29/50	a. HR 0,54 [0,41-0,78]; p=0,0018 b. HR 0,54 [0,31-0,96]; p= 0,03	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Mortalidade por todas as causas (60 dias)											
1	ECR (Ely et al.)	não grave	não grave	não grave	não grave	-	23/51	31/50	HR 0,56 [0,33-0,97]; p=0,027	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Progressão após 28 dias (desfecho primário composto)											
1	ECR (Marconi et al.)	grave ¹	não grave	não grave	grave ²	-	212/764	232/761	OR 0,85 [0,67-1,08]; p=0,18	⊕⊕ BAIXA	CRÍTICO
Probabilidade de melhora clínica (14 dias)											
2	ECR a. (Marconi et al.) ECR b. (Ely et al.)	grave ¹	não grave	não grave	grave ³	-	---	---	a. OR 1,28 [1,05-1,56]; p=0,017 b. OR 1,97 [0,94-4,09]; p=0,068	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Tempo para recuperação											
1	ECR (Marconi et al.)	grave ¹	não grave	não grave	grave ²	-	10 (9-11) dias	11(10-12) dias	a. RR 1,11 [0,99-1,24]; p=0,15	⊕⊕ BAIXA	IMPORTANTE
Dias sem ventilação											
2	ECR a. (Marconi et al.) ECR b. (Ely et al.)	não grave	não grave	não grave	grave ^{2,4}	-	a. 24,5 dias (DP 0,39) b. 8,1 dias (DP 10,2)	a. 23,7 dias (DP 0,39) b. 5,5 dias (DP 8,4)	a. LSMD -0,75 (0,0-1,5); p=0,059 b. MD 2,36 [-1,38-6,09]; p=0,21	⊕⊕ BAIXA	IMPORTANTE
Duração da hospitalização											
2	ECR a. (Marconi et al.) ECR b. (Ely et al.)	não grave	não grave	não grave	grave ^{2,4}	-	a. 12,9 dias (DP 0,40) b. 23,7 dias (DP 7,1)	a. 13,7 dias (DP 0,40) b. 26,1 dias (DP 3,9)	a. LSMD -0,76 [-1,6-0,0]; p=0,063 b. LSMD -2,30 [-4,59-0,0]; p=0,05	⊕⊕ BAIXA	IMPORTANTE
Eventos adversos sérios (28 dias)											

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA							N. PACIENTES		RESULTADOS		
N Estudo	Desenho	Risco viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Alternativa	Comparador	Efeito [IC 95%]	Confiança #	Desfecho
2	ECR a. (Marconi et al.) ECR b. (Ely et al.)	grave ¹	não grave	não grave	grave ⁵	-	a. 110/750 b. 25/50	a. 135/752 b. 35/49	a. Dif. absoluta: 15% vs. 18% b. Dif. absoluta: 50% vs. 71%	⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO
Eventos adversos relacionados ao tratamento (28 dias)											
2	ECR a. (Marconi et al.) ECR b. (Ely et al.)	grave ¹	não grave	não grave	grave ⁵	-	a. 334/750 b. 44/50	a. 334/752 b. 47/49	a. Dif. absoluta: 45% vs. 44% b. Dif. absoluta: 88% vs. 96%	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Descontinuação por evento adverso (28 dias)											
2	ECR a. (Marconi et al.) ECR b. (Ely et al.)	grave ¹	não grave	não grave	grave ⁵	-	a. 56/750 b. 14/50	a. 70/750 b. 17/49	a. Dif. absoluta: 7% vs. 9% b. Dif. absoluta: 28% vs. 35%	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA							N. PACIENTES		RESULTADOS		
N Estudo	Desenho	Risco viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Alternativa	Comparador	Efeito [IC 95%]	Confiança #	Desfecho
COMPARAÇÃO: Baricitinibe + dexametasona vs. dexametasona											
Mortalidade (30 dias)											
1	Observacional ⁶	não grave	grave ⁷	não grave	não grave	-	25/123	30/74	HRa 0,50 [0,32-0,78] p<0,01	⊕ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Progressão para uso de oxigênio DE ALTO FLUXO											
1	Observacional ⁶	grave ¹	grave ⁷	não grave	grave ⁵	-	26/123	5/74	Dif. absoluta: 21,1% vs. 6,7%	⊕ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Progressão para uso de VENTILAÇÃO MECÂNICA											
1	Observacional ⁶	grave ¹	grave ⁷	não grave	grave ⁵	-	15/123	10/74	Dif. absoluta: 21,1% Vs. 6,7%	⊕ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Duração da hospitalização											
1	Observacional ⁶	grave ¹	grave ⁷	não grave	grave ⁸	-	8 dias [IQR 5-13]	6 dias [IQR 3-12]	Efeito não estimado p=0,01	⊕ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Legendas: [#]Critérios do GRADE avaliados: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação ou outros. IC: intervalo de confiança 95%, DP: desvio padrão, ECR: ensaio clínico randomizado, HR: hazard ratio, HRa: hazard ratio não ajustado, IQR: intervalo interquartil, LSMD: *least squares mean difference* - diferença média dos mínimos quadrados, OR: odds ratio, RR: risco relativo.

Explicações:

- 1 = Risco de viés com algumas preocupações em mensuração do desfecho
- 2 = Resultado inconclusivo, sem diferença estatística e proveniente de um único ensaio clínico
- 3 = Resultados apresentados apenas como medida de efeito geral (OR)
- 4 = Resultados apresentados somente como LSMD e calculados a partir de método de imputação múltipla
- 5 = Resultados apresentados como diferença absoluta entre grupos, sem medida de efeito
- 6 = Evidência proveniente apenas de estudo com desenho observacional (confiança na evidência é baixa)
- 7 = Risco de viés com algumas preocupações em ajuste de fatores de confundimento e seleção de resultado
- 8 = Efeito não estimado

Quadro 12. Certeza geral da evidência por meio do GRADE – resumo

Desfechos	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
Comparação: baricitinibe + terapia padrão vs. terapia padrão		
Progressão após 28 dias (desfecho primário composto)	1525 (2 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA
Mortalidade por todas as causas (28 dias)	1636 (2 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Mortalidade por todas as causas (60 dias)	101 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Probabilidade de melhora clínica (14 dias)	1636 (2 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Tempo para recuperação	1525 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA
Dias sem ventilação	1636 (2 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA
Duração da hospitalização	1636 (2 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA
Eventos adversos sérios (28 dias)	1601 (2 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Eventos adversos relacionados ao tratamento (28 dias)	1601 (2 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Descontinuação por evento adverso (28 dias)	1601 (2 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Comparação: baricitinibe + dexametasona vs. dexametasona		
Mortalidade (30 dias)	197 (1 observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Progressão para uso de oxigênio DE ALTO FLUXO	197 (1 observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Progressão para uso de VENTILAÇÃO MECÂNICA	197 (1 observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Duração da hospitalização	197 (1 observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA

6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

As evidências reunidas neste parecer - oriundas de um único ensaio clínico randomizado e seu estudo exploratório (COV-BARRIER), um estudo observacional e três revisões sistemáticas com meta-análises (referentes ao único ensaio clínico disponível COV-BARRIER) demonstram que o baricitinibe associado à terapia padrão reduz significativamente a mortalidade por qualquer causa (tempos de 28 e 60 dias) quando comparado à terapia padrão (anticoagulantes, corticoesteroides sistêmicos, dexametasona, antivirais ou suas combinações), com nível de evidência considerado alto. É possível que haja uma maior probabilidade de melhora clínica nos pacientes em uso de baricitinibe, porém, essa evidência só foi significativa e a favor da intervenção no estudo pivotal (evidência de confiabilidade moderada). Para outros desfechos, incluindo o desfecho primário composto de progressão da doença definido no ensaio COV-BARRIER, tempo de recuperação, duração da hospitalização e dias sem ventilação, não foram encontradas diferenças estatisticamente

significativas entre tratamentos (confiabilidade na evidência: baixa-moderada). Evidências demonstram não haver diferenças importantes no perfil de segurança (eventos adversos emergentes, descontinuação por eventos adversos) do baricitinibe comparado à terapia padrão, o que pode favorecer o seu uso na prática clínica.

Para a comparação baricitinibe + dexametasona *versus* dexametasona, a evidência foi julgada como de baixa confiança para todos os desfechos (mortalidade, progressão, hospitalização), uma vez que os dados provêm de um único estudo observacional com pequeno número amostral, que apresenta diferenças basais importantes entre tratamentos, sem ajustes dos fatores de confundimento e propenso a viés de reporte.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O **Quadro 13** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (23).

Quadro 13. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade	Adequado. A abordagem é plausível considerando a diferença de eficácia identificada em ensaio clínico randomizados.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Baricitinibe + terapia padrão (TP) versus TP. Até o momento de elaboração desse dossiê, não há tratamento específico para COVID-19 disponibilizado segundo diretriz do MS para a população explorada nesse dossiê.	Adequado. Destaca-se que as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso, recomendadas favoravelmente pelo plenário da Conitec, não foram aprovadas pela SCTIE e, portanto, tocilizumabe permanece não sendo terapia específica para COVID-19 aprovada para o SUS (24).
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos com idade ≥ 18 anos hospitalizados com COVID-19 que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva. Perfil avaliado na população do estudo COV-BARRIER (ver abaixo): 1) Idade média da população na admissão hospitalar: 57,6 anos 2) Idade média dos pacientes que se recuperam com Placebo + TP ou baricitinibe + TP: 56,2 anos 3) Percentual feminino: 36,9% 4) Porcentagem de pacientes com comorbidades graves: 32,1% 5) Quanto à gravidade – Caso-base: a) Ventilação não invasiva (OS 6): 27,8% b) Oxigênio suplementar (OS 5): 72,2% c) Assistência médica sem oxigênio (OS 4): 0,0% 6) Quanto à gravidade - Subgrupo 1: a) Ventilação não invasiva (OS 6): 0,0% b) Oxigênio suplementar (OS 5): 100,0%	Adequado, uma vez que é condizente com a proposta de incorporação e indicação aprovada pela Anvisa.

Parâmetro	Especificação	Comentários
	c) Assistência médica sem oxigênio (OS 4): 0,0% 7) Quanto à gravidade - Subgrupo 2: a) Ventilação não invasiva (OS 6): 100,0% b) Oxigênio suplementar (OS 5): 0,0% c) Assistência médica sem oxigênio (OS 4): 0,0%	
Desfecho(s) de saúde utilizados (i.e., desfechos econômicos)	<p><u>Os resultados econômicos principais apresentados pelo modelo incluem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Custos totais. • Total de QALYs. • Total de anos de vida. • Custo incremental por QALY. • Custo incremental por ano de vida. • Custo incremental por morte evitada. <p><u>Já os resultados econômicos apresentados nas análises de cenário incluem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Custo incremental por paciente sempre necessitando de ventilação mecânica. • Custo incremental por paciente sempre necessitando de ventilação não invasiva. • Custo incremental por paciente evoluindo para ventilação mecânica durante a hospitalização. • Custo incremental por paciente progredindo para ventilação não invasiva durante a hospitalização. 	Adequado.
Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	O horizonte de tempo do modelo permite avaliar a duração da internação inicial do paciente, da admissão à alta, mais qualquer período selecionado após a internação até 100 anos.	Adequado.
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (SUS), tendo considerado a união como fonte pagadora de todos os recursos (i.e., baricitinibe e procedimentos constantes na SIGTAP).	Adequado com ressalvas. A definição da perspectiva SUS para a análise principal foi correta, no entanto, o demandante propõe o mesmo preço praticado em compras centralizadas de baricitinibe para artrite reumatoide. Assim, é importante considerar que se a incorporação for recomendada e aprovada, mas com compras descentralizadas e sem condicionante de preço, o preço de compra pode ser, aproximadamente, cinco vezes maior do que o apresentado nesta análise, de forma que os resultados de custo-efetividade aqui apresentados não serão aplicáveis. Para mais detalhes quanto aos preços, consultar item 5.1 deste relatório e item “Estimativa de recursos despendidos e de custos” deste quadro.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades) (i.e., desfechos humanísticos modelados)	<p>As utilidades por faixa etária são utilizadas como base e então são aplicadas desutilidades associadas ao COVID-19.</p> <p><u>Valor de utilidade, segundo a faixa etária:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 – 29: 0,922 • 30 – 39: 0,901 • 40 – 49: 0,871 • 50 – 59: 0,842 • 60 – 69: 0,823 • 70 – 79: 0,790 • 80 +: 0,736 <p><u>Valores de desutilidades associadas ao COVID-19:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sintomas de COVID-19: -0,190 • Ventilação mecânica (UTI): -0,600 	Adequado com ressalvas. Os valores de utilidade por faixa etária são oriundos de população dos Estados Unidos da América com influenza (25,26), os valores de desutilidades associadas ao COVID-19 e à internação em UTI baseiam-se, respectivamente, em suposições realizadas para influenza (27) e infecção por <i>Clostridium difficile</i> (28), respectivamente. A escolha foi necessária pela falta de estudos que valorem utilidade na percepção de brasileiros com COVID-19, de forma que em situações de potenciais contradições entre os resultados, é recomendável priorizar desfechos práticos

Parâmetro	Especificação	Comentários
	<ul style="list-style-type: none"> Ventilação não invasiva (UTI): -0,500 Oxigenioterapia (não UTI): -0,400 Tratamento médico sem oxigenioterapia (não UTI): -0,300 	como anos de vida ou morte em detrimento dos desfechos relacionados à QALY.
Medidas da efetividade (i.e., desfechos clínicos modelados)	O modelo simula mortalidade e QALY. Para isso foram considerados os desfechos de mortalidade de COV-BARRIER para baricitinibe + TP e baricitinibe + TP com a mesma incidência de progressão e a mesma duração de internação hospitalar que o braço com placebo + TP (análises 1 e 2).	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	<p><u>Caso-base – Custos de aquisição de baricitinibe:</u> Equivalente ao preço atualmente praticado para baricitinibe para o tratamento de artrite reumatoide junto ao Ministério da Saúde (SEI/MS - 0021934721 CONTRATO Nº 189/2021 Processo nº 25000.021302/2021-85), ou seja, R\$ 27,22 por comprimido de 4 mg (desonerado de ICMS/PIS/COFINS). O tratamento é composto por um comprimido ao dia, enquanto hospitalizado. Assim, na avaliação econômica e análise de impacto orçamentário aqui apresentadas foram considerados 14 dias de tempo máximo de tratamento (R\$ 381,08 custo do tratamento).</p> <p><u>Caso-base - Custos hospitalares SIGTAP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ventilação mecânica (UTI) R\$ 4.706,12 Ventilação não invasiva (UTI) R\$ 4.706,12 Oxigênio suplementar (não UTI) R\$ 1.066,12 Assistência médica sem oxigênio (não UTI) R\$ 1.066,12 Controle de infecção R\$ 0 <p><u>Cenário alternativo - Custos hospitalares de Miethke-Morais et al. 2020 (29):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ventilação mecânica (UTI) R\$ 6.403,23 Ventilação não invasiva (UTI) R\$ 6.403,23 Oxigênio suplementar (não UTI) R\$ 3.592,46 Assistência médica sem oxigênio (não UTI) R\$ 3.592,46 Controle de infecção R\$ 0. 	<p>Inadequado. O demandante apresenta valor de compra centralizada (R\$ 27,22 por comprimido de 4 mg). Entretanto, foi identificado preço maior no contrato DLOG (R\$ 32,80 por comprimido), assim como na SIASG referente a este contrato (R\$ 32,89). Assim, os resultados de custo-efetividade aqui apresentados podem sugerir uma razão de custo-efetividade ligeiramente mais favorável para baricitinibe.</p> <p>Por outro lado, se recomendada e decidida a incorporação de baricitinibe por compra descentralizada, os resultados de custo-efetividade aqui apresentadas estarão substancialmente mais favoráveis que estimativas que considerem o preço ponderado de compra por Estados e DF (R\$ 157,52 por comprimido, segundo busca realizada na BPS em 06/02/2022 - Últimos 18 meses). Assim, seria recomendável a apresentação de análise de um cenário alternativo para este preço, uma vez que as análises de sensibilidade univariadas ou probabilísticas apresentadas não contemplam um preço de aquisição, aproximadamente, cinco vezes maior. Com relação aos custos hospitalares utilizados no cenário alternativo, comenta-se que o estudo em questão considerou custos na perspectiva do hospital e não do SUS (29), portanto, perspectiva inadequada. A análise, entretanto, tem o seu valor como análise secundária por problematizar quais podem ser os impactos econômicos para os hospitais.</p>
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real. Custos obtidos em real (sem utilização de câmbio).	Adequado.
Método de modelagem	O modelo de custo-efetividade foi estruturado em uma sequência de dois submodelos: paciente internado e recuperado (figura abaixo). O submodelo de internação simula os efeitos do tratamento em uma nova necessidade de uso de suporte de oxigênio, o tempo total de internação, o número de dias (duração do cuidado) em cada nível de suporte de oxigênio e a probabilidade de sobrevivência e recuperação. O submodelo dos pacientes recuperados simula as utilidades de saúde e mortalidade por todas as causas para o horizonte <i>lifetime</i> . Este submodelo presume que os pacientes com COVID-19 recuperados incorrem utilidades e mortalidade por todas as causas com base na população geral não infectada por COVID-19, ajustada para refletir as taxas mais altas de comorbidades na população de COVID modelada. Vale ressaltar que para as análises principais	Adequado. Entretanto, não ficou clara a escolha dos autores por conduzir um modelo denominado por eles como algébrico para a história da doença hospitalar, em detrimento de uma árvore de decisão simples, tipo de modelo amplamente utilizado, aceito e de fácil compreensão das relações de influências e transições.

Parâmetro	Especificação	Comentários
	desse dossiê, os custos deste submodelo não foram considerados nas simulações, visando simplificação e objetividade das análises.	
Pressupostos do modelo	<p><u>As principais premissas do modelo são as seguintes:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) As despesas incorridas pelo hospital são determinadas pelo tipo de atendimento prestado e a duração do atendimento. Esses custos podem ser divididos em um custo base por paciente tratado e um custo por dia de tratamento. 2) Os dias gastos com ventilação mecânica, ventilação não invasiva ou oxigênio suplementar são equivalentes a dias na UTI e os dias sem ventilação são equivalentes a dias sem internação na UTI. 3) O tratamento pode afetar os custos das seguintes maneiras: <ol style="list-style-type: none"> a) Reduzir a incidência de novo uso de ventilação mecânica, ventilação não invasiva ou oxigênio suplementar após a linha de base. Isso tende a reduzir os custos incorridos pelo hospital, já que tipos de cuidados mais intensivos costumam ser mais caros. b) Reduzir o tempo de recuperação e / ou a duração dos cuidados, o que pode reduzir despesas ao evitar os custos de dias adicionais de tratamento. c) Aumentar a probabilidade de recuperação, o que melhorará os QALYs. <p>Além disso, ainda que os autores não tenham apresentado explicitamente como pressupostos do modelo, foram identificadas as seguintes premissas adicionais:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Limite de disposição a pagar foi definido como 3 PIBs per capita utilizando como base o PIB per capita de 2020, no valor de R\$ 35.172. 2) Multiplicador de custo pós-hospitalização para pacientes com comorbidades graves 1,601 (30) 3) Multiplicador de utilidade para pacientes com comorbidades graves 0,962 (31) 4) Multiplicador de mortalidade pós-hospitalização para pacientes com comorbidades graves 1,37 (32) 	Adequado com ressalvas. Ainda que o SUS não possua um limiar de custo-efetividade definido, muitos especialistas desencorajam a adoção do limiar de até 3 PIB per capita para DALY / QALY incremental. No Brasil, tem sido uma tendência a adoção não isolada de limiares menores (0,7 a 1,0 PIB per capita (33)), tendo em vista tratar-se de um país em desenvolvimento e com restrições orçamentárias.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	<p>Foram identificados três tipos de análises de sensibilidade, a saber: análise de sensibilidade univariada ($\pm 10\%$ do valor do caso base; em outros casos, os parâmetros foram variados utilizando o erro padrão dos dados de origem); análise de sensibilidade probabilística e análise de cenários (2 a 4). Nas análises de cenários, as seguintes premissas foram consideradas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>Análise 1 (Principal)</u> <ol style="list-style-type: none"> a) Apenas eficácia de mortalidade de COV-BARRIER para baricitinibe + TP b) Baricitinibe + TP com a mesma incidência de progressão e a mesma duração de internação hospitalar que o braço com placebo + TP c) Custos hospitalares SIGTAP (41) d) Escala ordinal 5 e 6 na baseline 2) <u>Análise 2 (Cenário, apesar de os autores apresentarem como análise principal)</u> <ol style="list-style-type: none"> a) Apenas eficácia de mortalidade de COV-BARRIER para baricitinibe + TP b) Baricitinibe + TP com a mesma incidência de progressão e a mesma duração de internação hospitalar que o braço com placebo + TP c) Custos hospitalares de Miethke-Morais et al., 2020 (42) d) Escala ordinal 5 e 6 na baseline 3) <u>Análise 3 (Cenário)</u> <ol style="list-style-type: none"> a) Mortalidade de pacientes internados por COV-BARRIER b) Incidência de progressão e duração da internação hospitalar derivada de dados ACTT-2 	Adequado com ressalvas. Ainda que o demandante tenha apresentado a análise 2 como análise principal, entendemos que ela deve ser interpretada como análise de cenário secundário, afinal, os custos considerados não correspondem à perspectiva do SUS e sim do hospital.

Parâmetro	Especificação	Comentários
	c) Custos hospitalares SIGTAP (41) d) Escala ordinal 5 e 6 na baseline 4) <u>Análise 4 (Cenário)</u> a) Mortalidade de pacientes internados por COV-BARRIER b) Incidência de progressão e duração da internação hospitalar derivada de dados ACTT-2 c) Custos hospitalares de Miethke-Morais <i>et al.</i> , 2020 (42) d) Escala ordinal 5 e 6 na baseline.	

TP: terapia padrão.

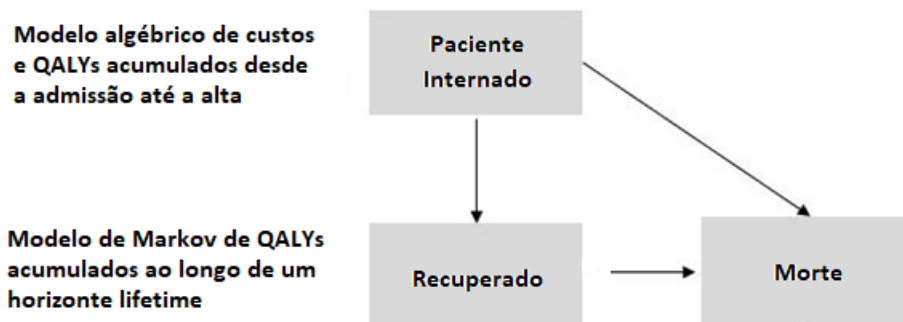


Figura 6. Modelo econômico.

Abreviações: QALY: *quality-adjusted life years* (anos de vida ajustados pela qualidade).

Fonte: Relatório do demandante.

Na análise principal (análise 1) foi considerado que a população de pacientes está em nível 5 (oxigênio suplementar) ou nível 6 (ventilação não invasiva) na admissão; foi aplicada apenas a eficácia de mortalidade de COV-BARRIER para baricitinibe + TP, sendo assumido que o braço baricitinibe + TP tem a mesma incidência de progressão dos níveis de cuidados de pacientes internados e o mesmo tempo de internação hospitalar que o braço placebo + TP; não foi incluído custos após a alta hospitalar dos pacientes; foi considerado preço de aquisição de R\$ 27,22 por comprimido de 4 mg (desonerado de ICMS/PIS/COFINS).

Nesta análise o demandante identificou que baricitinibe promove 0,20 QALY e 0,24 anos de vida incrementais, mediante investimento de R\$ 376. Assim, para cada ano de vida ajustado pela qualidade ganho com baricitinibe é necessário investir R\$ 1909 e para cada ano de vida ganho com baricitinibe é necessário investir R\$ 1577 (tabela abaixo).

Tabela 3. Resultados da avaliação econômica.

Tecnologia	Custo do tratamento	Custo incremental	QALY	QALY incremental	RCEI / QALY ganho	Anos de vida	Efetividade incremental	RCEI / AVG
Terapia padrão	R\$ 43359	-	3,12	-	-	3,81	-	-
Baricitinibe + terapia padrão	R\$ 43735	R\$ 376	3,32	0,20	R\$ 1909	4,05	0,24	R\$ 1577

Fonte: Dossiê submetido pelo demandante.

AVG: anos de vida ganho

QALY: *quality adjusted life years* (anos de vida ajustados pela qualidade).

RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Uma vez que na presente análise crítica, identificamos preços de aquisição diferentes do apresentado pelo proponente e que podem influenciar na tomada de decisão, adaptamos o modelo matemático fornecido pelo proponente com os preços alternativos e identificamos as seguintes razões de custo-efetividade incremental.

Tabela 4. Resultados da avaliação econômica, considerando preços de aquisição de baricitinibe alternativos (parecerista).

Preço de aquisição contrato DLOG – R\$ 32,80 / comprimido		Menor preço de aquisição BPS – R\$ 157,52 / comprimido	
RCEI / QALY ganho	RCEI / AVG	RCEI / QALY ganho	RCEI / AVG
R\$ 2300	R\$ 1900	R\$ 11045	R\$ 9124

Fonte: O autor da análise crítica.
DLOG – Departameto de Logística em Saúde
BPS – Banco de Preços em Saúde
AVG: anos de vida ganho
QALY: *quality adjusted life years* (anos de vida ajustados pela qualidade).
RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Análise de sensibilidade da avaliação econômica

Em análise univariada ($\pm 10\%$ de variação nos valores ou erro-padrão dos dados) foi identificado que a RCEI para QALY incremental pode variar de dominância (baricitinibe tem menor custo e maior efetividade) até uma RCEI de R\$ 24283. As variáveis que mais impactaram na variação da RCEI foram: tempo para recuperação nos dois braços de comparação e risco de nova ventilação mecânica nos dois braços de comparação.

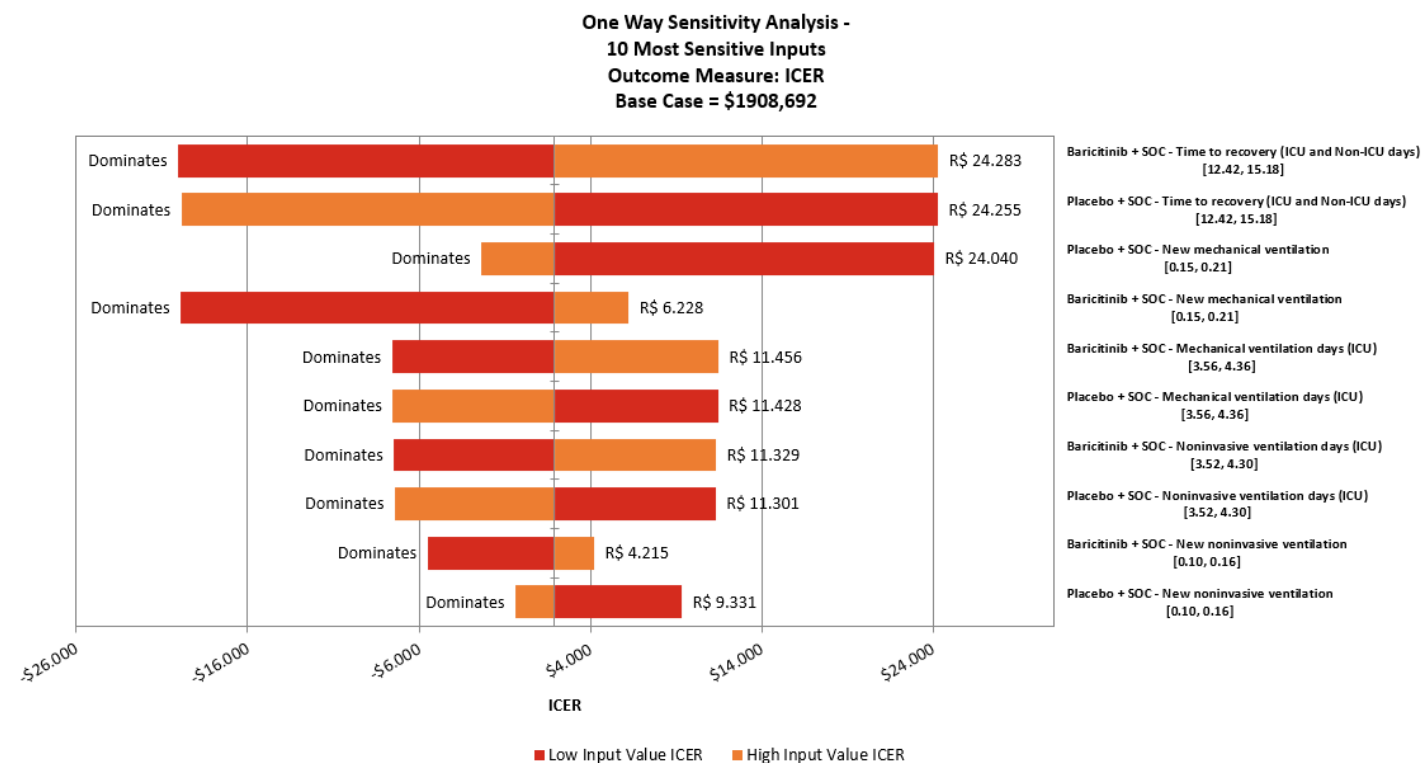


Figura 7. Análise de sensibilidade univariada – Análise 1.

Fonte: Análise de sensibilidade obtida do modelo matemático fornecido pelo demandante, uma vez que a figura apresentada no dossiê está ilegível.

ICER: *incremental cost-effectiveness ratio* (RCEI: razão de custo-efetividade incremental)

Em análise probabilística foi identificado que a maioria das iterações se encontra abaixo do limiar de custo-efetividade de 3 PIB per capita estabelecido pelo proponente. Entretanto, como já comentado, destaca-se que este limiar é criticado por especialistas, não sendo estabelecido pela Conitec como parâmetro isolado para a tomada de decisão. Assim, destacamos o resultado apresentado pelo proponente de que em 45,6% das iterações, o custo de baricitinibe + TP foi menor que TP e a efetividade (QALY) maior que TP (baricitinibe domina o comparador).

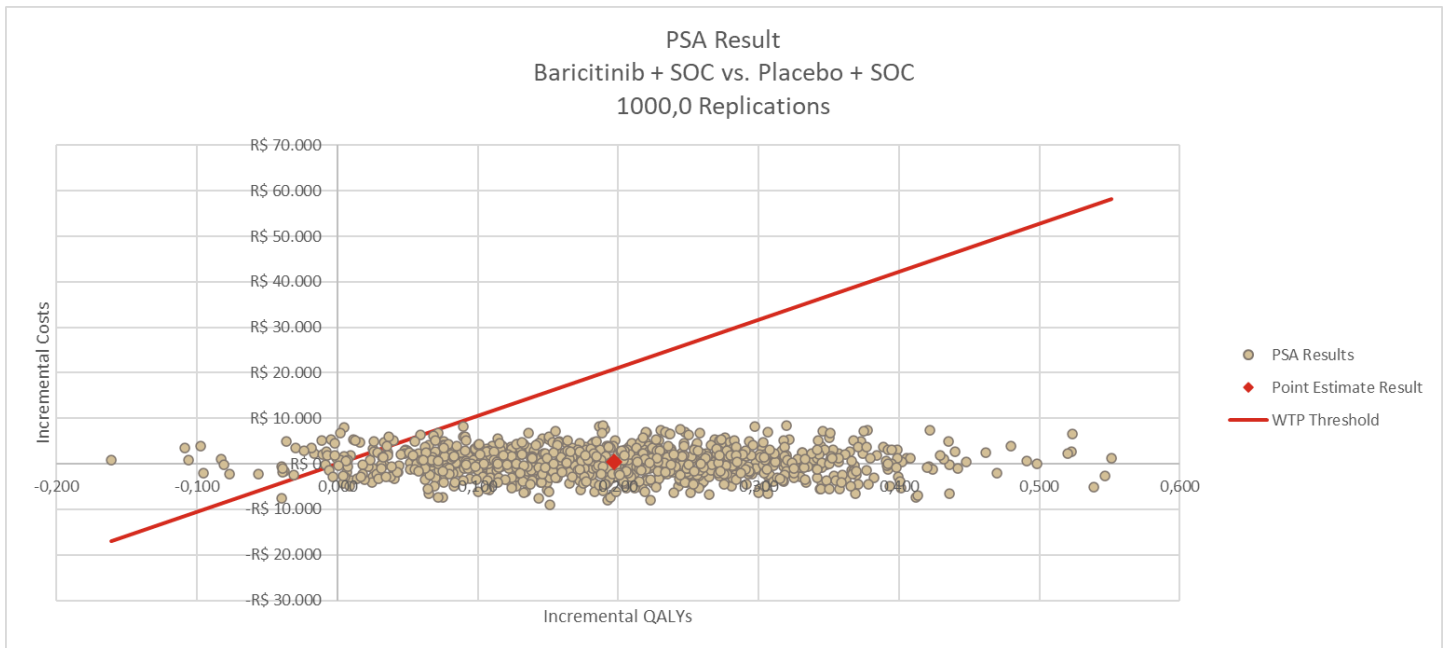


Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística – Análise 1.

Fonte: Análise de sensibilidade obtida do modelo matemático fornecido pelo demandante, uma vez que a figura apresentada no dossiê está ilegível.
 SOC: standard of care (TP: terapia padrão)
 QALY: *quality adjusted life years* (anos de vida ajustados pela qualidade).

Em curva de aceitabilidade de custo-efetividade, o demandante identificou que para uma disposição a pagar acima de, aproximadamente, R\$ 45 mil baricitinibe + TP tem 90% de probabilidade de ser a opção mais custo-efetiva. Em nossa análise crítica destacamos que para um limiar de R\$ 35,2 mil (1 PIB per capita) baricitinibe + TP tem, aproximadamente, 85% de probabilidade de ser a opção mais custo-efetiva (análise visual de gráfico).

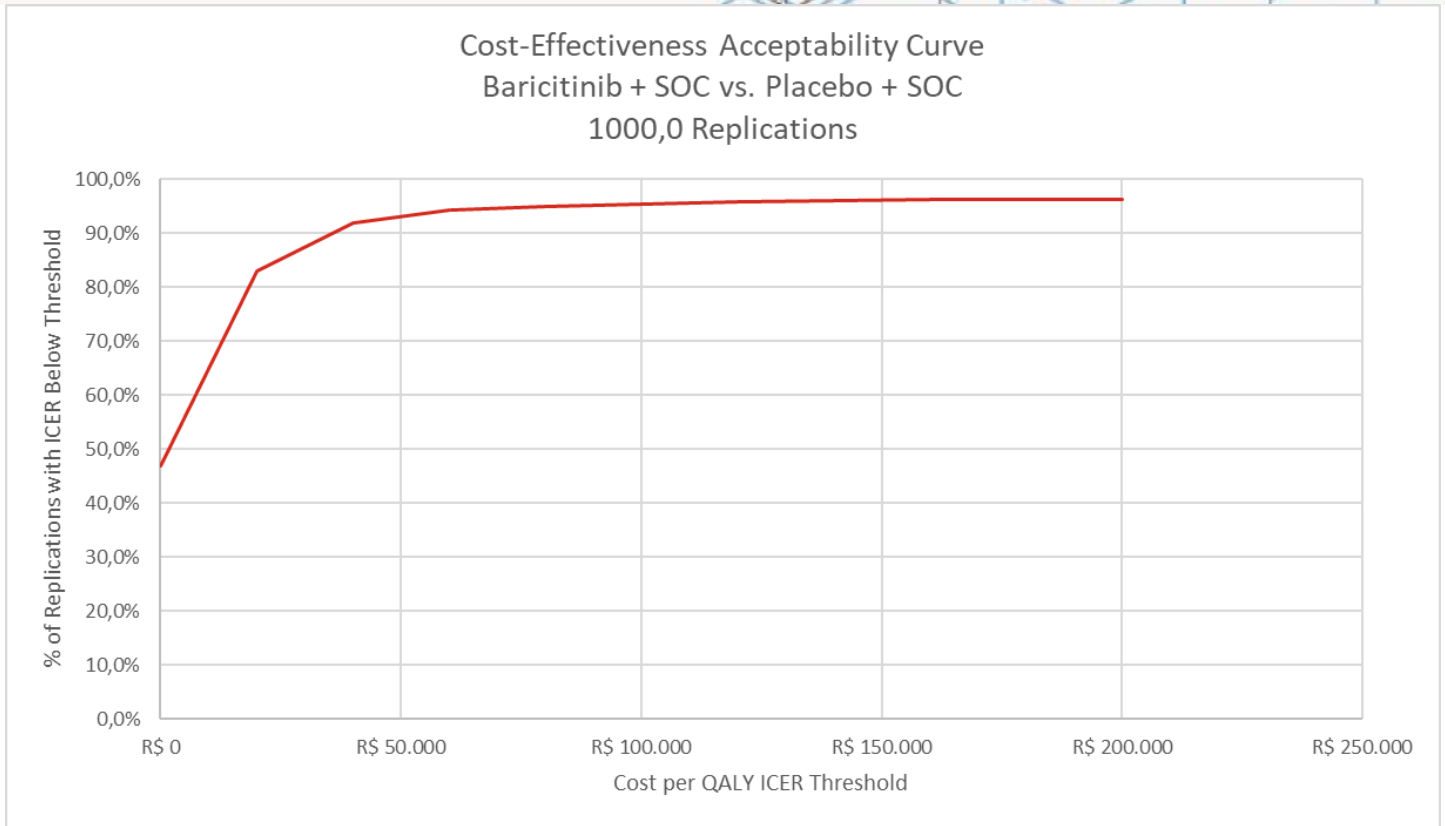


Figura 9. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade – Análise 1.

Fonte: Análise de sensibilidade obtida do modelo matemático fornecido pelo demandante, uma vez que a figura apresentada no dossiê está ilegível.

ICER: *incremental cost-effectiveness ratio* (RCEI: razão de custo-efetividade incremental)

SOC: standard of care (TP: terapia padrão)

QALY: *quality adjusted life years* (anos de vida ajustados pela qualidade).

As análises de cenários alternativos (análises de sensibilidade univariada) são sumarizadas no quadro abaixo em relação ao caso-base (análise 1). Observa-se que ao substituir custos SIGTAP por custos da perspectiva hospitalar os resultados não se modificam, afinal, as únicas diferenças de custos entre os comparadores são relacionadas à aquisição de baricitinibe (análise 2). Por outro lado, nas análises 3 e 4 os resultados modificam substancialmente, uma vez que baricitinibe + TP domina TP. Nestes cenários, a incidência de progressão e duração da internação hospitalar são diferentes entre os comparadores, considerando maior eficácia de baricitinibe + TP em evitar progressão e reduzir duração da internação hospitalar (análise 3 e 4) e os custos hospitalares são considerados em detrimento aos custos do SUS (análise 4). Assim, baricitinibe + TP promove economia por indivíduo por reduzir custo hospitalar com ventilação mecânica e, por consequência, custo hospitalar total. Na análise em que custos hospitalares são considerados (custo maior que SIGTAP) e baricitinibe + TP reduz progressão e tempo de internação, a dominância é ainda mais pronunciada.

Quadro 14. Síntese das análises de cenários fornecidas pelo demandante.

Parâmetro	RCEI / QALY ganho	RCEI / AVG
<u>Caso-base (Análise 1)</u> <ul style="list-style-type: none"> Apenas eficácia de mortalidade de COV-BARRIER para baricitinibe + TP Baricitinibe + TP com a mesma incidência de progressão e a mesma duração de internação hospitalar que o braço com placebo + TP Custos hospitalares SIGTAP (34) 	R\$ 1909	R\$ 1577
<u>Cenário alternativo (Análise 2)</u> <ul style="list-style-type: none"> Apenas eficácia de mortalidade de COV-BARRIER para baricitinibe + TP Baricitinibe + TP com a mesma incidência de progressão e a mesma duração de internação hospitalar que o braço com placebo + TP Custos hospitalares de Miethke-Morais et al., 2021 (29) 	R\$ 1909	R\$ 1577
<u>Cenário alternativo (Análise 3)</u> <ul style="list-style-type: none"> Mortalidade de pacientes internados por COV-BARRIER (35) Incidência de progressão e duração da internação hospitalar derivada de dados ACTT-2 Custos hospitalares SIGTAP (34) 	Baricitinibe + TP domina TP (- R\$ 5711 e + 0,20 QALY)	Baricitinibe + TP domina TP (- R\$ 5711 e + 0,24 AV)
<u>Cenário alternativo (Análise 4)</u> <ul style="list-style-type: none"> Mortalidade de pacientes internados por COV-BARRIER (35) Incidência de progressão e duração da internação hospitalar derivada de dados ACTT-2 Custos hospitalares de Miethke-Morais et al., 2021 (29) 	Baricitinibe + TP domina TP (- R\$ 7286 e + 0,20 QALY)	Baricitinibe + TP domina TP (- R\$ 7286 e + 0,24 AV)

Fonte: Autores da análise crítica com base no dossiê apresentado pelo demandante.

Em negrito, as premissas que diferem em relação ao caso-base.

AVG: anos de vida ganho

QALY: *quality adjusted life years* (anos de vida ajustados pela qualidade).

RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

7.2 Impacto orçamentário

O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação do baricitinibe no SUS, considerando modelo estático. Características resumidas e comentadas são apresentadas no quadro a seguir.

Quadro 15. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do Nats.

Parâmetro	Abordagem	Comentário do Nats
População	Pacientes adultos com COVID-19, hospitalizados e que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva sob a perspectiva do SUS.	Adequado, uma vez que é condizente com a proposta de incorporação e indicação aprovada pela Anvisa.
Intervenção	Baricitinibe + terapia padrão	Adequado.
Comparador	Terapia padrão	Adequado, uma vez que as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso, recomendadas favoravelmente pelo plenário da Conitec, não foram aprovadas pela SCTIE e, portanto, tocilizumabe permanece não sendo terapia específica para COVID-19 aprovada para o SUS (24).
Resultados	Impacto total do orçamento associado à introdução do baricitinibe, custos totais por ano.	Adequado.
Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS), tendo considerado a união como fonte pagadora de todos os recursos (i.e., baricitinibe e procedimentos constantes na SIGTAP).	Adequado com ressalvas. A definição da perspectiva SUS para a análise principal foi correta, no entanto, o demandante propõe o mesmo preço praticado em compras centralizadas de baricitinibe para artrite reumatoide. Assim, é importante considerar que se a incorporação for recomendada e aprovada, mas com compras descentralizadas e sem condicionante de preço, o preço de compra pode ser, aproximadamente, cinco vezes maior do que o apresentado nesta análise, de forma que os resultados de custo-efetividade aqui apresentados não serão aplicáveis. Para mais detalhes quanto aos preços, consultar item 5.1 deste relatório.
Horizonte temporal	5 anos	Adequado. Entretanto, ainda que se preconize que as análises de impacto orçamentário tenham horizonte temporal de 5 anos, no contexto da COVID-19 é importante considerar que até mesmo o segundo ano da análise pode apresentar importante incerteza, as quais merecem consideração na elaboração do dossiê e da tomada de decisão.

Os custos foram os mesmos apresentados na avaliação econômica parecidos aos adotados na AE, a saber:

Caso-base – Custos de aquisição de baricitinibe:

- R\$ 27,22 por comprimido de 4 mg (desonerado de ICMS/PIS/COFINS);
- R\$ 381,08 custo de tratamento de 14 dias (i.e., 14 comprimidos).

Caso-base - Custos hospitalares SIGTAP (34):

- Ventilação mecânica (UTI) R\$ 4.706,12
- Ventilação não invasiva (UTI) R\$ 4.706,12
- Oxigênio suplementar (não UTI) R\$ 1.066,12
- Assistência médica sem oxigênio (não UTI) R\$ 1.066,12
- Controle de infecção R\$ 0

Cenário alternativo - Custos hospitalares de Miethke-Morais et al. 2021 (29):

- Ventilação mecânica (UTI) R\$ 6.403,23
- Ventilação não invasiva (UTI) R\$ 6.403,23
- Oxigênio suplementar (não UTI) R\$ 3.592,46
- Assistência médica sem oxigênio (não UTI) R\$ 3.592,46
- Controle de infecção R\$ 0.

Com relação à definição da população elegível, a análise crítica é apresentada no quadro a seguir:

Quadro 16. Parâmetros utilizados para definição da população elegível, segundo valor, fonte e comentário dos autores dessa análise crítica.

Parâmetro	Valor	Fonte	Comentário
Casos de síndrome respiratória aguda grave, considerando os seguintes filtros: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes entre 18 e 100 anos; • Teste PCR positivo para COVID-19; • Internações; • Necessidade do uso de suporte ventilatório não invasivo. 	Janeiro 2021: 5.601 Fevereiro 2021: 38.735 Março 2021: 85.709 Abril 2021: 60.279 Maio 2021: 60.886 Junho 2021: 50.887 Julho 2021: 27.299 Agosto 2021: 16.972 Setembro 2021: 10.107 Outubro 2021: 4.962	Brasil / Ministério da Saúde – Atualização de 15/11/2021 (36)	Adequado com ressalvas. Destaca-se que ao passo que a indicação demandada corresponde a pacientes com COVID-19, independentemente do critério diagnóstico, o demandante filtrou para aqueles que possuem PCR positivo para COVID-19. Assim, é importante considerar que em um contexto de reduzido acesso, acessibilidade ou solicitação de PCR em tempo hábil para início da terapia, a população do contexto pós-incorporação pode ser maior que a estimada.
Projeção para anos subsequentes (2022 a 2026)	Curva exponencial obtida a partir dos dados de 2021 ($y = 104256e^{-0,029x}$) Pela projeção de valores, em 2025 não haveria casos de pacientes hospitalizados, contudo, considerou-se a premissa de um percentual residual da população que poderia ser internada, ainda sem cobertura vacinal por exemplo, com isso, assumimos que a população elegível para esses anos seria igual a população elegível de 2024.	Não aplicável	Adequado com ressalvas. Reconhecemos o quão desafiante é projetar a população elegível em um contexto com incertezas relacionadas à hesitação vacinal para esquema completo ou dose de reforço, duração da imunização promovida por vacinas, duração da imunização promovida por infecções por COVID-19 anteriores, resposta das vacinas a novas variantes da COVID-19, entre outros. Entretanto, é otimista e temerária a apresentação de uma análise que considera que no segundo semestre de 2022 teremos apenas 25% da população elegível do primeiro semestre (cálculos realizados pelo autor da análise crítica), uma vez que a equação foi obtida a partir de um período (janeiro a outubro de 2021) sem as variantes da COVID-19 que lidamos hoje e sem queda da imunização em idosos promovida pelas vacinas. Assim, entendemos que em análises de sensibilidade uma redução de casos mais conservadora deva ser considerada. Além disso, a equação apresentada no dossiê difere da apresentada no modelo matemático ($y = 104256e-$

			0,229x), mas entendemos que pode ter ocorrido um erro de digitação, assim como o número de indivíduos com SRAG em janeiro de 2021 na tabela 44 (35601 ao invés de 5601).
Exclusão de pacientes com doença renal crônica (DRC) (filtração glomerular menor ou igual a 30ml/min/1,73m²)	- 5%	A bula contraindica a utilização em pacientes com DRC grave; enquanto o demandante apresentou Arikán 2021 como referência incompleta para o percentual.	Adequado com ressalvas. O autor não referenciou adequadamente a fonte para os 5%, sendo identificado um estudo de Arikan et al. que não foi desenhado para identificar essa proporção. Os autores desta análise crítica identificaram estudo de Marcolino et al. que reportaram que 5,1% dos indivíduos hospitalizados com COVID-19 apresentavam DRC(37). Ainda que este estudo tenha como fortaleza o fato de ser referente a brasileiros hospitalizados pela COVID-19, os dados foram obtidos entre março e setembro de 2020, não foi reportado especificamente o percentual de pacientes com DRC grave e o percentual se refere à população geral admitida por COVID-19 (crianças a idosos, independentemente do tipo de ventilação mecânica utilizada durante a internação). Assim, essa premissa apresenta substancial incerteza e recomenda-se sua variação em análise de sensibilidade.
Participação de mercado	Ano 1 a 5: <ul style="list-style-type: none"> • 15% a 75% para baricitinibe + terapia padrão; e • 75% a 15% para terapia padrão. 	Suposição	Inadequado. A premissa considera que no primeiro ano do modelo (2022), apenas 15% da população terá acesso a baricitinibe. Entendemos que a suposição é muito baixa, considerando que: <ul style="list-style-type: none"> • Há evidência de benefícios incrementais; • Há evidência de segurança aceitável; • O custo de tratamento é acessível; • Não há evidência de dificuldades relacionadas à implementação; • Não há tratamentos específicos para COVID-19 no SUS; e • O primeiro ano (2022) é o que contém 93% de toda a população elegível compreendida nos 5 anos de análise. Apesar dos aspectos citados, reconhecemos que uma vez incorporado, não é possível que 100% da população elegível tenha acesso a baricitinibe, uma vez que o ano de 2022 já está em curso e devido ao tempo necessário para avaliação de demanda, compra e distribuição da

			tecnologia. Assim, entendemos que seria recomendável a apresentação de análise em que 30% da população elegível utilizaria baricitinibe no primeiro ano, com incrementos de 20% ao ano e estabilização em 70%.
--	--	--	--

Resultados da análise de impacto orçamentário

Considerando a população elegível estimada pelo demandante para a análise principal (adoção de até 75% no quinto ano), o impacto orçamentário incremental em 5 anos foi estimado em de R\$ 1,53 milhões, como apresentado na tabela abaixo.

Tabela 5. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) (R\$) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção (R\$) ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção (R\$)
2022	23.074	1.000.464.962	15%	1.001.766.335	1.301.373
2023	1.478	64.085.628	30%	64.252.349	166.721
2024	95	4.105.059	45%	4.121.078	16.019
2025	95	4.105.059	60%	4.126.418	21.359
2026	95	4.105.059	75%	4.131.758	26.699
Total em 5 anos		1.076.865.768	-	1.078.397.938	1.532.171

¹ Custo de tratamento com o comparador = R\$ 43.359 (utilização de recursos em saúde);

² Custo de tratamento com a intervenção = R\$ 43.735 (utilização de recursos em saúde + aquisição de baricitinibe).

Em nossa análise crítica, ao ampliar a taxa de difusão para 30% a 70%, o impacto orçamentário incremental com a intervenção seria de R\$ 2.955.370; ao considerar a mesma taxa de difusão do demandante, mas custo de aquisição de R\$ 32,80, o impacto orçamentário incremental com a intervenção seria de R\$ 1.871.204; ao considerar a mesma taxa de difusão do demandante, mas custo de aquisição de R\$ 152,50, o impacto orçamentário com a intervenção seria de R\$ 8.986.344.

Análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário

Assim como na avaliação econômica, o demandante apresentou três cenários alternativos variando premissas relacionadas à efetividade de baricitinibe e perspectiva dos custos. Não foram exploradas incertezas relacionadas à definição da população elegível e taxa de difusão da intervenção.

Quadro 17. Síntese das análises de cenários fornecidas pelo demandante.

Parâmetro	Impacto orçamentário (R\$)
Caso-base (Análise 1) <ul style="list-style-type: none"> Apenas eficácia de mortalidade de COV-BARRIER para baricitinibe + TP Baricitinibe + TP com a mesma incidência de progressão e a mesma duração de internação hospitalar que o braço com placebo + TP Custos hospitalares SIGTAP (41) 	1.532.171
Cenário alternativo (Análise 2) <ul style="list-style-type: none"> Apenas eficácia de mortalidade de COV-BARRIER para baricitinibe + TP Baricitinibe + TP com a mesma incidência de progressão e a mesma duração de internação hospitalar que o braço com placebo + TP Custos hospitalares de Miethke-Morais et al., 2020 (42) 	1.528.096
Cenário alternativo (Análise 3) <ul style="list-style-type: none"> Mortalidade de pacientes internados por COV-BARRIER Incidência de progressão e duração da internação hospitalar derivada de dados ACTT-2 Custos hospitalares SIGTAP (41) 	-23.271.879
Cenário alternativo (Análise 4) <ul style="list-style-type: none"> Mortalidade de pacientes internados por COV-BARRIER Incidência de progressão e duração da internação hospitalar derivada de dados ACTT-2 Custos hospitalares de Miethke-Morais et al., 2020 (42) 	-29.689.881

Fonte: Autores da análise crítica com base no dossiê apresentado pelo demandante.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Quadro 18. Avaliações elaboradas por Agências, Órgãos e Institutos de ATS

Instituição	Data publicação/ Atualização	Tipo documento	Parecer/Recomendação
<i>National Institute for Health and Care Excellence (Inglaterra)</i>	--	--	Sem parecer ou recomendação disponível até o momento para a indicação pretendida
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadá)</i>	--	--	Sem parecer ou recomendação disponível até o momento para a indicação pretendida
<i>Scottish Medicines Consortium (Escócia)</i>	--	--	Sem parecer ou recomendação disponível até o momento para a indicação pretendida
<i>Pharmaceutical Management Agency (Nova Zelândia) (38,39)</i>	Atualizado em 01 de fevereiro de 2022	<i>Comunicado</i>	Apesar de ainda não ser aprovado pela autoridade competente (Medical Devices Safety Authority), o baricitinibe está financiado pela agência da Nova Zelândia desde 05/12/2021 como opção de tratamento de casos de COVID-19 moderados e severos (saturação de oxigênio <92% ou necessitando de oxigênio suplementar), limitado a 14 dias de tratamento (combinado ou não com corticosteroides sistêmicos).
<i>National Health and Medical Research Council (NHMRC) da Austrália (40)</i>	Atualizado em 17 de fevereiro de 2022	<i>Guidelines</i>	Recomenda o uso de baricitinibe (dentro e fora do contexto de ensaios clínicos randomizados) para pacientes hospitalizados com COVID-19 que requerem oxigênio suplementar, uma vez que há provável redução do risco de morte.
<i>National Institute of Health (NIH) dos Estados Unidos (41)</i>	Atualizado em 16 de dezembro de 2021	<i>Guideline</i>	Baricitinibe em combinação com dexametasona é recomendado para tratamento de pacientes com COVID-19 que têm necessidades de oxigênio (alto fluxo) ou ventilação não invasiva e apresentem evidência de progressão clínica ou marcadores de inflamação aumentados. Em alguns casos, quando o uso de corticosteroides não pode ser considerado, baricitinibe em combinação com antiviral remdesivir pode ser utilizado em pacientes com COVID-19 hospitalizados, não intubados e que necessitam de oxigênio suplementar.
<i>Australian guidelines for the clinical care of</i>	Atualizado em 17 de fevereiro de 2022	<i>Guideline</i>	O uso de baricitinibe pode ser considerado em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 e que necessitam de alto fluxo de oxigênio e/ou ventilação não invasiva (recomendação condicional).

<i>people with COVID-19 (42)</i>			
World Health Organization(43)	Atualizado em 13 de janeiro de 2022	<i>Living Guideline</i>	Forte recomendação para o uso de baricitinibe como alternativa aos bloqueadores dos receptores da interleucina-6 (IL-6), em combinação com corticosteroides, em pacientes com COVID-19 grave ou crítico.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizou-se busca estruturada no campo de pesquisa da base de dados Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados, que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva. A busca foi realizada em fevereiro de 2022, utilizando-se a seguinte estratégia: “Current Development Status (Indication (Coronavirus disease 19 infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration))”. Essa busca foi complementada pela verificação das listas de medicamentos em avaliação e/ou autorizados para comercialização ou uso emergencial pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines Agency (EMA), U.S. Food and Drug Administration (FDA) e Health Canada (HC).

Diante do caráter dinâmico de desenvolvimento de tecnologias em saúde no contexto pandêmico da COVID-19, foram considerados para inclusão nesta seção apenas medicamentos em fase de pré-registro, registrados, lançados ou com autorização de uso emergencial para a indicação em questão nas agências consideradas. Além disso, todas as tecnologias deveriam ter estudos clínicos de fase 2/3 ou superior, registrados no ClinicalTrials, para avaliação da eficácia e segurança no tratamento da indicação em questão.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se uma tecnologia para compor o esquema terapêutico da COVID-19 em adultos hospitalizados e que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva.

Quadro 19. Medicamentos potenciais para o tratamento da COVID-19 em adultos hospitalizados e que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva

Princípio ativo	Tipo de tecnologia	Mecanismo de ação	Posologia	Indicação	Estudos de Eficácia	Aprovação	Avaliação por agência de ATS
Anakinra	Forma recombinante e não glicosilada do antagonista do receptor de IL-1 humana	Antagonista do receptor de IL-1	Subcutânea (100 mg 01 vez/dia)	Covid-19 em adultos com pneumonia, que requerem oxigênio suplementar (baixo ou alto fluxo) e que estão em risco de progredir falência respiratória aguda grave	Fase 3	EMA: dez/2021 Anvisa: sem registro FDA: sem registro HC: sem registro	NICE: Não avaliado CADTH: Não avaliado

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em fevereiro de 2022.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; HC: Health Canada; IL – Interleucina; NICE – National Institute for Health and Care Excellence

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência clínica apresentada pelo demandante é oriunda de um único estudo clínico randomizado (ECR) de fase III (COV-BARRIER) que evidencia os benefícios do baricitinibe combinado à terapia padrão *versus* terapia padrão para redução da mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19. A nossa análise crítica reuniu evidências adicionais de uma análise exploratória do COV-BARRIER (com um coorte de pacientes em estado crítico que não haviam sido incluídos no estudo pivotal), três revisões sistemáticas com meta-análise (que incluem somente o COV-BARRIER como estudo primário) e de um estudo observacional (esse comparando baricitinibe + dexametasona *versus* dexametasona) que confirmam a superioridade do baricitinibe para o desfecho de mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19. Entretanto, não foram evidenciadas diferenças entre tratamentos para outros desfechos, nomeadamente progressão da doença (desfecho primário), dias sem ventilação e tempo de recuperação. A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento e descontinuação da terapia devido à eventos adversos foram similares entre grupos. Desta forma, a evidência indica que baricitinibe é eficaz na redução da mortalidade e seguro para tratamento de pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio ou ventilação. Entretanto, como limitações, nossa análise crítica encontrou algumas preocupações metodológicas no ECR com relação a mensuração e reporte de desfechos, em especial para o desfecho primário composto de progressão; há potencial viés na interpretação dos dados pela falta de clareza do impacto da intervenção na ocorrência de um ou mais componentes do desfecho. Em nossa análise crítica do estudo observacional, destacamos que vieses referentes a diferenças basais entre os grupos de tratamento e ausência da avaliação de fatores de confundimento não devem ser ignorados, uma vez que reduzem significativamente a confiabilidade na evidência. Adicionalmente, deve-se considerar que a elevada heterogeneidade intrínseca ao acometimento e curso da COVID-19 na população adulta (diferentes sinais/sintomas, muitas vezes subjetivos, e níveis de progressão da doença), com aparecimento de quadros de hospitalização variando de leves a críticos, tem impacto direto nos resultados clínicos obtidos pelos tratamentos. Desta forma, a generalização dos resultados deve ser ponderada para cada cenário. A avaliação econômica conduzida pelo demandante indica que R\$ 1909 e R\$ 1577 precisam ser investidos com baricitinibe + terapia padrão para ganho de, respectivamente, de 1 QALY e 1 ano de vida na comparação com terapia padrão, ou seja, os parâmetros de custo-efetividade identificados ainda que não sugiram economia com baricitinibe + terapia padrão, sugerem uso mais eficiente de recursos do que o contexto sem a intervenção. Em nossa análise crítica, destacamos que é importante considerar que se a incorporação for recomendada e aprovada, mas com compras descentralizadas e sem condicionante de preço, o preço de compra pode ser, aproximadamente, cinco vezes maior do que o apresentado nesta análise, de forma que as RCEI poderão ser de R\$ 11045 e R\$ 9124 para ganho de, respectivamente, de 1 QALY e 1 ano de vida na comparação com terapia padrão. O impacto orçamentário estimado pelo demandante seria da ordem de R\$ 1,5 milhões para tratamento de 3.462 pacientes ao longo de 5 anos. Em nossa análise crítica, destacamos que é importante considerar que há substancial incerteza na projeção de hospitalizações por COVID-19 (2022-2026), tendo em vista as incertezas relacionadas à hesitação vacinal para esquema completo ou dose de reforço, duração da imunização promovida por vacinas, duração da imunização promovida por infecções por COVID-19 anteriores,

resposta das vacinas a novas variantes da COVID-19, entre outros. Aliado a isso, assumir uma participação de mercado conservadora de que no primeiro ano do modelo (2022) apenas 15% da população elegível utilizará baricitinibe + terapia padrão pode subestimar substancialmente o real impacto orçamentário. Reconhecemos que uma vez incorporado, não é possível que 100% da população elegível tenha acesso a baricitinibe, uma vez que o ano de 2022 já está em curso e devido ao tempo necessário para avaliação de demanda, compra e distribuição da tecnologia. Assim, entendemos que seria recomendável a apresentação de análise em que 30% da população elegível utilizaria baricitinibe no primeiro ano, com incrementos de 20% ao ano e estabilização em 70%. Nessa proposta de participação de mercado e considerando os mesmos valores para demais parâmetros do modelo, o impacto orçamentário incremental com a intervenção seria de R\$ 2.955.370, ou seja, cerca de duas vezes o estimado pelo demandante.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros da Conitec presentes na reunião ordinária 106ª, realizada no dia 10 de março de 2022, deliberou por maioria simples que a matéria fosse encaminhada à consulta pública com recomendação favorável à incorporação do baricitinibe para o tratamento de pacientes com COVID-19 hospitalizados que necessitam de suplementação de oxigênio por máscara ou cateter nasal, no SUS.

Para essa recomendação, a Conitec considerou entre os argumentos favoráveis à incorporação que: i) em desfecho secundário duro e previsto no desenho do estudo foi identificado que baricitinibe evita mortes em relação ao seu comparador; ii) avaliações econômicas e análise de impacto orçamentário sugerem que mesmo ao considerar incertezas relacionadas à eficácia e preço, a tecnologia tem potencial de ser sustentável para o SUS; iii) não há opções disponíveis na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais para tratamento hospitalar específico da COVID-19. Também foi considerado entre os argumentos desfavoráveis à incorporação que: i) no desfecho principal composto não foi identificada diferença estatística entre baricitinibe e o comparador; e ii) a principal evidência disponível recrutou pacientes em 2020, portanto, com perfil clínico diferente dos pacientes que atualmente são hospitalizados pela COVID-19 no tocante a diferenças de variante e status vacinal.

12. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 07/2022 ficou vigente no período entre 15/03/2022 e 24/03/2022. Foram recebidas 116 contribuições, sendo 16 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 100 pelo formulário para contribuições experiência de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a opinião e contribuição em relação à recomendação preliminar da Conitec e quatro blocos de espaços para contribuições quanto: (1) às evidências clínicas, (2) à avaliação econômica, (3) à análise de impacto orçamentário, e (4) outros aspectos.

O formulário de experiência é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com a tecnologia em análise e (3) a experiência prévia com outras tecnologias para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas-2022-encerradas>).

12.1 Contribuições técnico-científicas

Das 16 contribuições recebidas sobre aspectos técnico-científicos, *todas* expressaram “Eu acho que deve ser incorporado no SUS” e destas, 15 (94%) apresentaram contribuições não vazias para esse aspecto, 12 (75%) contribuições não vazias para evidências clínicas, 12 (75%) contribuições não vazias para avaliação econômica, 9 (56%) contribuições não vazias para análise de impacto orçamentário e 8 (50%) contribuições não vazias para outros aspectos além dos citados. Para fins de análise, entende-se por contribuição não vazia as contribuições que apresentavam algum argumento, sendo consideradas vazias, entre outros exemplos, as realmente vazias ou ainda com respostas do tipo “Sim”, “Não” etc.

Apesar dos números, a leitura das contribuições textuais mostra que a maioria das contribuições foi expressões das opiniões dos participantes e por isso não serão sintetizadas e analisadas nesta seção de contribuições técnico-científicas e, quando relevante, serão apresentadas na seção de experiência.

Dentre todas as contribuições técnico-científicas, 5 participantes afirmaram ter enviado documentos como anexo, entretanto, foram identificados 5 documentos anexados para esta seção referente às contribuições de 4 participantes.

12.1.1 Perfil dos participantes

A maioria das contribuições técnico-científicas foi de pessoas físicas (n=13, 81%), predominando profissional de saúde (n=11, 69%), seguido por interessado no tema (n=2, 12%). Mais informações sobre o perfil dos participantes podem ser observadas na Tabela 6.

Tabela 6. Perfil dos participantes com contribuições técnico-científicas na consulta pública nº 07/2022.

Tipo de Contribuição	N (%)
Pessoa Física	13 (81)
Paciente	0 (0)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0 (0)
Profissional de saúde	11 (69)
Interessado no tema	2 (12)
Pessoa Jurídica	3 (19)
Empresa	1 (6,3)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (6,3)
Fundação privada de direito público	0
Instituição de ensino	0
Instituição de saúde	0
Secretaria Municipal de Saúde	0
Sociedade médica	1 (6,3)
Grupos/associação/organização de pacientes	0
Outra	0
Total	16 (100)

Com relação às características sociodemográficas dos participantes, pessoa física (n=13, 100%), a maioria era do sexo feminino (n=7, 54%), de cor branca (n=11, 85%) e da região Sudeste do Brasil (n=11, 85%). A maioria dos participantes ficou sabendo da CP por associação/entidade de classe (n=5, 39%) e amigos, colegas ou profissionais de trabalho (n=4, 31%).

12.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas

No espaço para contribuição geral quanto à opinião “Eu acho que deve ser incorporado no SUS”, como previamente mencionado, a maioria das contribuições não foi técnica, apontando como argumentos as evidências já publicadas e apresentadas neste parecer sobre a efetividade e segurança do baricitinibe no tratamento de pacientes com SARS-COV2 ou relatos de experiências favoráveis na prática clínica do uso do medicamento. Apesar de frequentes, não são contribuições técnico-científicas e, portanto, não são destacadas ou analisadas nesta seção do relatório.

Entre as contribuições com algum teor técnico-científico, em resumo, foram apontadas seis contribuições, que reforçam os achados apresentados favoráveis ao uso do baricitinibe. As contribuições que mereceram destaque são apresentadas no Quadro e comentadas no quadro abaixo, sempre que pertinente.

Contribuições quanto à recomendação preliminar da Conitec

Quadro 20. Contribuições técnico-científicas sobre a recomendação preliminar da Conitec.

Contribuição	Comentário do Nats
Pessoa física	
<p><i>“O baricitinibe recebeu a indicação para uso em pacientes hospitalizados com COVID pela ANVISA no ano passado o Brasil foi um dos países com maior número de participantes no estudo COV-BARRIER com mais de 350 pacientes ao redor do Brasil.”</i></p>	<p>Agradecemos o comentário que corrobora com o material apresentado neste parecer. De fato, como apresentada na ficha técnica do medicamento, o baricitinibe teve nova indicação aprovada pela Anvisa em setembro de 2021 para o tratamento de pacientes adultos com COVID-19, hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal. O estudo COV-BARRIER é um ensaio multicêntrico conduzido em 12 países, incluindo Brasil (Quadro 3 deste parecer).</p>
<p><i>“Olumiant é o primeiro medicamento indicado para o tratamento da COVID-19 em pacientes graves, hospitalizados e que necessitam de suplementação de oxigênio (...) O Olumiant está indicado para o tratamento da COVID-19 em outros países ao redor do mundo e é reconhecido pela OMS como uma tecnologia importante, sendo incluído nas recomendações de tratamento da mesma organização (...) Vale ressaltar que a Conitec já incorporou o medicamento para o tratamento da artrite reumatoide, o que reforça o valor da medicação para o sistema de saúde.”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição que reforça as evidências apresentadas neste parecer sobre a nova indicação do baricitinibe para os pacientes com COVID-19 hospitalizados e com necessidade de suplementação de oxigênio.</p>
<p><i>(...) Baricitinibe demonstrou ser um medicamento modificador desse desfecho através de ensaios clínicos controlados randomizados reduzindo a mortalidade e com perfil de segurança semelhante ao placebo demonstrado nos estudos COV BARRIER e ACTT2. Mais recentemente,</i></p>	<p>Agradecemos o comentário que corrobora com o material apresentado neste parecer. Ressaltamos, entretanto, que o ensaio clínico</p>

<p>os resultados apresentados pelo trial RECOVERY corrobora para esses resultados. A molécula Baricitinibe está incorporada nos principais guides de tratamento internacionais. Em Janeiro desse ano, houve a recomendação da OMS em relação aos benefícios de baricitinibe nessa doença. Além disso, o aprovação foi baseada em dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo envolvendo cerca de 2.500 pacientes no mundo. O baricitinibe recebeu a indicação para uso em pacientes hospitalizados com COVID pela ANVISA no ano passado o Brasil foi um dos países com maior número de participantes no estudo COV-BARRIER com mais de 350 pacientes ao redor do Brasil.</p>	<p>principal sobre uso do baricitinibe comparado à terapia padrão disponível no Brasil é o COV-BARRIER – sendo este o foco do parecer. Outros ensaios (p. ex. ACTT2) não foram avaliados criticamente neste material uma vez que utilizam combinações com antiretrovirais (remdesivir) que não estão aprovadas para a indicação proposta no Brasil, não sendo, portanto, os comparadores mais adequados neste momento.</p>
<p><i>“(…) Ressalte-se que no principal estudo que validou essa medicação para o tratamento de pacientes com complicações por COVID -19, para cada 20 pacientes tratados com baricitinibe houve a redução de uma morte. Se levarmos em consideração as mais de 600.000 mortes por covid e numa avaliação conservadora, onde 200.000 pacientes poderiam ter indicação de bula para baricitinibe, na relação de NNT de 20, mais de 10.000 mortes poderiam ter sido evitadas.”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. De fato, como demonstrado pelas evidências clínicas do estudo COV-BARRIER, o baricitinibe levou a uma redução significativa da taxa de mortalidade em 28 dias quando comparado à terapia padrão: 62/764 (8,1%) vs. 100/761 (13,1%), respectivamente; HR 0,57 [95% IC 0,41-0,78]; o que remete um valor de NNT = 20 para prevenir uma morte com baricitinibe.</p>
<p>Sociedade médica</p>	
<p><i>“A Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) é favorável pela incorporação de Baricitinibe no SUS pelos resultados de eficácia em termos de redução de mortalidade com significância estatística quanto comparado com placebo em ensaios clínicos randomizados, ou quando avaliados em comparação ao tratamento padrão em estudos observacionais. Esses resultados foram corroborados por três revisões sistemáticas com meta-análise.”</i></p>	<p>Agradecemos o comentário que remete aos resultados apresentados neste parecer.</p>
<p>Empresa</p>	
<p><i>“A incorporação de baricitinibe para tratamento da COVID-19 em pacientes adultos é importante, pois é a primeira tecnologia a receber parecer favorável à incorporação para tratamento de COVID-19 encaminhado à consulta pública, o que demonstra o reconhecimento das evidências clínicas e econômicas apresentadas no dossiê de submissão corroborado pela análise técnica feita pela Conitec (...) Ele está registrado na Anvisa para a indicação de uso na população adulta hospitalizada com COVID-19, que necessitem de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva”</i></p>	<p>Agradecemos o comentário que remete aos resultados apresentados neste parecer.</p>

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

Nats: núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

Contribuições para o tópico “Evidência clínica”

Todas as contribuições destacaram que a tecnologia apresenta benefícios clínicos evidentes, em especial pela redução significativa da mortalidade e pelo perfil de segurança favorável.

Parte das contribuições trouxe ainda informações adicionais sobre a recente publicação *pre-print* do estudo RECOVERY (ensaio clínico randomizado, aberto avaliando múltiplos tratamento para pacientes hospitalizados com COVID-19) - NCT04381936 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.02.22271623v1>). Em um dos subgrupos de tratamento do estudo, pacientes foram randomizados para receber terapia padrão (n=4008) ou baricitinibe + terapia padrão (4 mg/dia) (n=4148) por 10 dias ou até alta hospitalar. O desfecho primário foi mortalidade em 28 dias (avaliado como ITT). A avaliação preliminar demonstrou uma redução significativa da mortalidade no grupo baricitinibe: 12% vs. 14%; HRa 0,87 [95% IC 0,77-0,98]; p=0,026. Entretanto, este estudo não foi avaliado criticamente no presente parecer em função da recente data de publicação e por se tratar de dados preliminares em *pre-print* (sem avaliação por pares).

A empresa fabricante da tecnologia e demandante da incorporação participou da CP, reforçando a evidência clínica positiva do uso do baricitinibe e trazendo informações adicionais sobre o uso combinado de baricitinibe com outros antivirais como remdesevir. As principais contribuições que representam a ideia central da maioria das contribuições e os comentários do Nats são apresentados no quadro a seguir.

Quadro 21. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica.

Contribuição	Comentário do Nats
Pessoa física	
<p><i>“(…) o Ensaio clínico multicêntrico controlado randomizado de fase III COV BARRIER, que contou com mais de 20% de brasileiros infectados incluídos no estudo e que demonstrou redução de 38% na mortalidade por COVID-19 no dia 28 para o grupo utilizando baricitinibe + terapia padrão (aprox. 90% dexametasona) versus o grupo placebo + terapia padrão (aprox. 90% dexametasona). Esse estudo errou na escolha do desfecho primário, tendo em vista que é muito difícil unificar os protocolos hospitalares de diversos países e centros diferentes em relação a qual paciente deve receber baixo/alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva. No entanto, ele apresentou uma redução de mortalidade extremamente significativa no desfecho secundário pré-especificado que não pôde ser ignorada. Hoje, sabemos que redução de mortalidade deve ser o alvo terapêutico principal. Fiquei ainda mais surpresa em verificar que os eventos adversos sérios e infecções secundárias foram numericamente menor no braço utilizando baricitinibe + terapia padrão do que no braço utilizando placebo + terapia padrão. Isso nos fornece segurança em relação a prescrição deste tratamento para as pessoas indicadas. Em um terceiro momento, foi publicada a análise exploratória do COV BARRIER que finalmente incluiu também pacientes intubados, demonstrando uma redução ainda maior da mortalidade de baricitinibe quando comparado a população com terapia padrão isolada. E, finalmente, recentemente foi liberado o pre print tão esperado do estudo RECOVERY, ECR, fase 3, aberto, que avaliou baricitinibe + terapia padrão (pp dexametasona) versus terapia padrão isolada, incluindo mais de 8.000 pacientes e verificou uma redução estatisticamente significativa na redução de mortalidade no desfecho</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição que corrobora com as evidências clínicas apresentadas no relatório em relação à redução significativa de mortalidade (desfecho duro) associada ao uso de baricitinibe e o seu perfil favorável de segurança – que não difere do tratamento padrão. De fato, o desfecho primário do COV-BARRIER (progressão) é um desfecho composto que pode ser influenciado por mais de uma componente. A terapia padrão recomendada atualmente no Brasil, de acordo com as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19, inclui anticoagulantes, e corticosteroides, sendo, portanto, a dexametasona uma das principais terapias. Outros estudos ainda em <i>pre-print</i> (como RECOVERY) não foram criticamente avaliados neste parecer em função da sua data de publicação e por se tratarem de estudos ainda sem avaliação por pares (<i>peer review</i>), entretanto, estes dados preliminares corroboram com a evidência apresentada neste parecer.</p>

Contribuição	Comentário do Nats
<p><i>primário do estudo. O perfil de segurança de baricitinibe se manteve favorável. Todas essas evidências científicas positivas, tem levado agências regulatórias e os principais Guidelines Internacionais de tratamento (NIH, OMS, etc) a indicar baricitinibe para o tratamento de pacientes adultos e com necessidade de oxigênio suplementar por COVID-19. A CONITEC vai ser muito assertiva e beneficiar positivamente a população brasileira ao incorporar esse tratamento no SUS.”</i></p>	
<p><i>“(…) O tratamento com baricitinibe + terapia padrão levou a uma redução de 38,2% na mortalidade por todas as causas no Dia 28 (p nominal = 0,002) em comparação com o placebo + terapia de base (SOC) (8,1% baricitinibe + terapia de base (SOC) versus 13,1% placebo + terapia de base (SOC); HR = 0,57 [0,41, 0,78]). Isso significa que uma vida foi salva para cada 20 pacientes tratados com baricitinibe + terapia de base (SOC). Esta redução na mortalidade foi observada de forma consistente em pacientes de todas as regiões, em todos os subgrupos de gravidade da doença no início do estudo e na presença ou não do uso de corticosteroides no início do estudo. Adicionalmente a essas evidências, recentemente foi divulgado o pre-print do ensaio clínico controlado e randomizado de fase 3 RECOVERY, que incluiu mais de 8.000 pacientes e avaliou redução de mortalidade no dia 28 como desfecho primário. No estudo RECOVERY, pacientes em tratamento com baricitinibe associado a terapia padrão apresentaram uma redução significativa no desfecho primário de mortalidade em 28 dias em comparação com terapia padrão isolada: 513 (12%) de 4.148 pacientes no grupo baricitinibe + TP evoluíram a óbito versus 546 (14%) de 4.008 pacientes no grupo TP (rate ratio ajustada por idade 0,87; IC 95% 0,77–0,98; $p=0,026$). Além disso, o tratamento com baricitinibe foi associado a um risco menor de progressão para o desfecho secundário composto de necessidade de ventilação mecânica invasiva ou morte.</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. O baricitinibe levou a uma redução significativa da taxa de mortalidade em 28 dias quando comparado à terapia padrão: 62/764 (8,1%) vs. 100/761 (13,1%), respectivamente; HR 0,57 [95% IC 0,41-0,78]; o que remete um valor de NNT = 20 para prevenir uma morte. Outros estudos ainda em pre-print (como RECOVERY) não foram criticamente avaliados neste parecer em função da sua data de publicação e por se tratarem de estudos ainda sem avaliação por pares (<i>peer review</i>). Entretanto, como comentado, os dados preliminares do RECOVERY corroboram com a evidência favorável ao uso do baricitinibe.</p>
<p><i>“Tendo participado ativamente no Estudo Clínico do Baricitinibe X Placebo para tratamento de COVID , pude perceber ao longo do Estudo a diferença de evolução entre pacientes randomizados. Foi claro que alguns deles evoluíram para piora clínica e consequente óbito, enquanto outros num prazo entre 24 a 72 horas recebendo o IP evoluíram para diminuição da necessidade de suporte ventilatório e até desmame do mesmo . O tempo de Hospitalização foi muito menor para vários pacientes bem como menores sequelas pós COVID. Foram 7 meses de observação diária de todos estes pacientes presencialmente nas UTI(s) e enfermarias desde o início da administração do IP até o desfecho final”</i></p>	<p>Agradecemos o comentário. O ensaio clínico COV-BARRIER evidencia, de fato, a redução da mortalidade com uso de baricitinibe, entretanto, apesar de experiências e comentários clínicos positivos nesta CP, não foi demonstrada redução estatisticamente significativa do tempo de hospitalização e ventilação para a amostra completa de pacientes.</p>
<p>Empresa</p>	
<p><i>“(…) Conforme evidências científicas mais recentes, e em linha com diretrizes internacionais, nota-se no entanto que esse avanço pode ser ainda de maior relevância e com impacto significativo não somente na redução da mortalidade dos</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. Entretanto, para este parecer, o objetivo foi avaliar o uso de baricitinibe isolado ou combinado à terapia padrão disponível no Brasil de acordo com Diretrizes Brasileiras para Tratamento</p>

Contribuição	Comentário do Nats
<p><i>pacientes, como também na alocação mais eficiente dos recursos em saúde, caso o uso de imunomodulador (nesse caso, baricitinibe) seja feito em combinação com um antiviral (no caso, remdesivir), posto que dados mostram que a combinação dos medicamentos pode reduzir os custos associados ao cuidado da Covid-19, evitando inclusive que medidas mais custosas sejam necessárias.”</i></p>	<p>Hospitalar do Paciente com COVID-19. O uso combinado com antivirais, nomeadamente remdesivir, não foi avaliado uma vez que este não se encontra aprovado para indicação supracitada no país.</p>
Sociedade médica	
<p><i>“O estudo clínico randomizado (ECR) de fase III (COV-BARRIER) que comparou o uso de Baricitinibe versus placebo tem baixo risco de viés, e assim como um estudo observacional (esse comparando baricitinibe + dexametasona versus dexametasona) confirma a superioridade do baricitinibe para o desfecho de mortalidade em pacientes hospitalizados com Covid-19. A SBI considera que esses estudos têm desenho clínico adequado, com fonte de dados auditáveis e seguras, e avaliação estatística correta.”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. Seguindo as recomendações do Ministério da Saúde, os ensaios clínicos randomizados tiveram, neste parecer, seu risco de viés avaliado pela ferramenta RoB 2.0 da Colaboração Cochrane. O desfecho mortalidade do estudo COV-BARRIER foi julgado, de fato, como com baixo risco de viés uma vez que o estudo apresenta um protocolo disponível e desenho metodológico e reporte de resultados adequados. Entretanto, deve-se ter em consideração que nenhum estudo é isento de potenciais vieses, os quais podem eventualmente existir para alguns dos desfechos menos objetivos do COV-BARRIER bem como para o estudo observacional de Perez-Alba 2020 (julgados como com ‘algumas preocupações metodológicas’ neste parecer).</p>

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

Nats: núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

Contribuições para o tópico “Avaliação econômica”

A maioria das contribuições destacou que a tecnologia deveria ser custo-efetiva pela redução de hospitalização, redução de tempo de internação em UTI e redução de progressão ou tempo de ventilação mecânica. A empresa fabricante da tecnologia e demandante da incorporação participou da CP esclarecendo a divergência de preços destacada na análise crítica apresentada ao plenário da Conitec. As principais contribuições que representam a ideia central da maioria das contribuições e os comentários do Nats são apresentados no quadro a seguir.

Quadro 22. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica.

Contribuição	Comentário do Nats
<p>Profissional de saúde</p> <p><i>“Alguns pacientes em uso do IP, tiveram seu tempo de internação sensivelmente diminuído, bem como muitos pacientes se livraram de quadros dramáticos de Insuficiência respiratória. Dessa forma</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. Entretanto, como descrito no relatório técnico, o estudo COV-BARRIER não identificou</p>

<p><i>a meu ver, será bem mais econômico tratar estes pacientes com o Baricitinibe, do que mantê-los longos períodos em regime de Hospitalização”</i></p>	<p>redução de progressão da doença, dias sem ventilação e tempo de recuperação.</p>
<p>Profissional de saúde</p> <p><i>“O medicamento baricitinibe está incorporado no SUS para o tratamento da Artrite Reumatóide e certamente houve uma análise favorável de custo efetividade pelo órgão decisor.”</i></p>	<p>O desfecho custo-efetividade depende dos custos e desfechos da COVID-19, portanto, os resultados podem diferir substancialmente da razão custo-efetividade da artrite reumatoide. Portanto, a decisão de incorporação da tecnologia para uma indicação não implica na generalização dos benefícios para qualquer indicação.</p>
<p>Empresa fabricante da tecnologia</p> <p><i>“(…)</i></p> <p><i>Durante os debates dos membros da Conitec fez-se referência ao preço unitário de R\$ 32,80 por comprimido de Baricitinibe 4 mg. Esclarecemos que o preço proposto para a incorporação junto ao Ministério da Saúde é de R\$ 27,22 por comprimido de 4mg (desonerado de ICMS/PIS/COFINS) e que este preço corresponde ao valor unitário onerado dos impostos ICMS/PIS/COFINS igual a R\$ 37,72.</i></p> <p><i>A fim de esclarecimento, o valor de R\$ 32,80 por comprimido de 4 mg conteve um erro primário por parte da Eli Lilly (Ofício 597/2021), pois não considerou a desoneração do PIS/COFINS. Deste modo estabeleceu-se os valores de R\$ 32,80 (onerado de ICMS) e de R\$ 27,22 (desonerado de ICMS), quando o correto seria R\$ 37,72 (onerado de ICMS, PIS/COFINS) e de R\$ 27,22 (desonerado de ICMS, PIS/COFINS). Tal assunto foi tratado no âmbito do DLOG e já se encontra finalizado.</i></p> <p><i>Assim, tomando-se o preço ofertado para a incorporação de Baricitinibe (R\$ 27,22 desonerado de ICMS, PIS/COFINS ou R\$ 37,72 onerado de ICMS, PIS/COFINS), junto ao Ministério para o tratamento da COVID-19 em pacientes adultos hospitalizados e que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de baixo/alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva, em todos os cenários Baricitinibe se torna custo efetivo apresentando baixíssimo impacto orçamentário ao SUS, que passará a contar com uma excelente tecnologia capaz de reduzir mortalidade de pacientes acometidos por Covid-19.”</i></p>	<p>Agradecemos o esclarecimento quanto à divergência de preço. Entretanto, recomenda-se que em avaliações econômicas em saúde e análises de impacto orçamentário para a perspectiva do SUS, sejam considerados os preços com impostos, neste caso, R\$ 37,72. Como apresentado ao plenário, mesmo ao considerar o preço com impostos a tecnologia pode ser custo-efetiva para o SUS para a indicação demandada.</p>

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

Nats: núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

Contribuições para o tópico “Análise de impacto orçamentário”

Quadro 23. Contribuições técnico-científicas sobre a análise de impacto orçamentário.

Contribuição	Comentário do NATS
<p>Sociedade médica</p> <p><i>“A SBI entende que pelo cenário incerto em termos de hospitalização por Covid-19 nos próximos quatro anos, devido à fatores como hesitação vacinal, duração da proteção da imunização e</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição, que corrobora o cenário de incerteza destacado na análise crítica apresentado ao plenário.</p>

<p><i>impacto das variantes, a dotação orçamentária para a incorporação de baricitinibe pode variar em demasia. Porém, como destacado no tópico de avaliação econômica, o uso dessa nova tecnologia no SUS é uma forma mais eficiente de alocação de recursos para esse grupo de pacientes, e a compensação dada pela redução de mortalidade, menor gasto com hospitalização e redução da perda de mão de obra são algumas das variáveis que pode balancear essa equação.”</i></p>	<p>Entretanto, como descrito no relatório técnico, o estudo COV-BARRIER não identificou redução de dias sem ventilação e tempo de recuperação. Portanto, a análise principal de impacto orçamentário não identificou economia. Ainda assim, o plenário entendeu que o investimento necessário pode ser viável financeiramente, o que em conjunto com os outros aspectos considerados, contribui para o parecer preliminar favorável para incorporação.</p>
<p>Empresa fabricante da tecnologia</p> <p><i>“(…) Considerando os pontos recomendados pelo NATS tanto no relatório preliminar publicado e reunião nº 106, a análise de impacto orçamentário foi realizada de acordo com os mesmos critérios para população elegível, porém modificando-se a curva de adoção da tecnologia, considerando: 1) que entre os prazos de avaliação, incorporação e aquisição, seriam decorridos minimamente os 3 primeiros meses do ano de 2022; 2) Adoção de curva projetando participação de 30% no primeiro ano de incorporação, com crescimento de 20% ao ano, até atingir platô de 70%.</i></p> <p><i>Abaixo consta o detalhamento do novo impacto orçamentário projetado, sendo apenas 3% superior ao cenário base preliminar proposto (R\$ 1.573.505 vs R\$ 1.532.171).</i></p> <p><i>(…) A nova projeção de impacto orçamentário considerando tempo necessário para adoção da tecnologia e participação de mercado, mantém-se em torno de R\$ 1.5 milhões ao longo de 5 anos.”</i></p>	<p>Agradecemos a contribuição. Entretanto, este Nats não recomendou redução da população elegível de cerca de 6,4 mil pacientes para 3,0 mil no ano de 2022, mas sim aumento da taxa de difusão de mercado para apenas 30%, uma vez que os três primeiros meses do ano de 2022 já estão em curso. No caso, de considerar apenas a população elegível de abril-dezembro 2022, como o demandante apresentou nesta contribuição da CP, uma taxa de difusão mais agressiva (p.ex. 40-50%) poderia ser considerada. Além disso, reiteremos que na análise de impacto orçamentário, o preço considerado deve ser de R\$ 37,22 (com impostos) e não o preço desonerado de impostos. Apesar dessa incerteza quanto à taxa de difusão e preço, o Nats apresentou em sua análise crítica ao plenário da Conitec análises de sensibilidade considerando essas incertezas, de forma que o parecer preliminar favorável a incorporação da tecnologia já considerou estas incertezas.</p>

Contribuições para o tópico “Outros aspectos”

A maioria das contribuições em “outros aspectos” não foi técnica, apontando como argumentos as evidências já publicadas e apresentadas neste parecer sobre a efetividade e segurança do baricitinibe no tratamento de pacientes com SARS-COV2. Ver quadro a seguir.

Quadro 24. Contribuições técnico-científicas sobre outros aspectos.

Contribuição	Comentário do Nats
Sociedade médica	
<p>“De forma resumida, a SBI entende que baricitinibe é uma medicação disponível via oral, com eventos adversos comparáveis ao uso de placebo, tendo poucas interações medicamentosas, passível de ser utilizada inclusive em idosos com comorbidades, e que se demonstrou eficaz em reduzir substancialmente a mortalidade no cenário de pacientes com Covid-19 que necessitam de internação hospitalar, sendo uma das poucas estratégias com comprovação científica de benefício clínico no atual cenário da Pandemia.”</p>	<p>Agradecemos o comentário que refere ao perfil favorável de eficácia, segurança e vantagens da administração do medicamento (via oral) para a população. De acordo com a bula do medicamento, baricitinibe apresenta poucas interações medicamentosas (sem efeitos clinicamente relevantes com enzimas citocromo P450 e transportadores; não se recomenda a co-administração com imunossupressores pela falta de estudos na área).</p>

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

Nats: Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde.

12.2 Contribuições de experiências

12.2.1 Perfil dos participantes

Todas as contribuições de experiência ou opinião foi de pessoas físicas, predominando interessados no tema (51%) e profissionais de saúde (33%). Mais informações sobre o tipo de contribuição podem ser observadas na Tabela 7.

Tabela 7. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 07/2022, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	100 (100)
Paciente	7 (7)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	9 (9)
Profissional de saúde	33 (33)
Interessado no tema	51 (51)
Pessoa jurídica	0 (0)

Com relação às características demográficas dos participantes da consulta públicas, houve predominância de indivíduos do sexo feminino (61%), de cor branca (80%) e da região Sudeste (82%). A maioria dos participantes ficou sabendo da CP por amigos, colegas ou profissionais do trabalho (42%) e redes sociais (28%).

12.2.2 Experiência como paciente

Foram relatados sete contribuições como pacientes, porém ao serem questionados sobre “*Você já teve alguma experiência com o medicamento, produto ou procedimento em avaliação?*”, todos responderam que não tiveram contato com o medicamento avaliado, limitando a sua avaliação no que diz respeito a experiência como paciente em uso de baricitinibe.

12.2.3 Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Todas as contribuições como familiar, amigo ou cuidador foram favoráveis a incorporação do baricitinibe ao SUS, com destaque para os comentários de familiares responsáveis pelo cuidado e acompanhamento de pacientes em uso de baricitinibe.

“Meu esposo usou o medicamento Baricitinibe, e tenho certeza q este medicamento fez ele melhorar de sua inflamação gravíssima, ele ainda está internado a 38 dias. O medicamento é muito caro e a maioria da população não tem condições pra comprar.”

“Tive um familiar próximo (tio) que este internado com COVID-19 em Novembro de 2021 e este em estado de hospitalização com necessidade de auxílio respiratório. O médico responsável prescreveu o uso deste medicamento o qual já está disponível no mercado privado e tinha cobertura do plano de saúde. O médico comentou sobre o estudo que mostrava que reduzia em quase 40% o risco de morte. Após 12 dias de tratamento meu tio saiu da internação. Este tratamento pode salvar vida de diversos pacientes e deveria estar disponível para toda a população também no mercado público.”

12.2.4 Experiência como interessado no tema

Dentre os 51 respondentes, apenas um teve parecer contraditório a incorporação do baricitinibe, os demais (98%) foram favoráveis a sua incorporação, sendo que as justificativas mais relevantes são pautadas na autorização da Anvisa para comercialização do baricitinibe para o tratamento do SARS-COV2 e nos dados de eficácia já clínica já discutidos anteriormente.

12.3 Avaliação global das contribuições

As contribuições técnico-científicas à evidência clínica reforçaram os resultados de eficácia e segurança apresentados no parecer, em especial em relação à redução significativa da mortalidade associada ao uso do baricitinibe na indicação proposta (NNT calculado de 20) e perfil de segurança favorável (sem diferenças em relação à terapia padrão). Destacou-se, também, a participação Brasil no estudo multicêntrico COV-BARRIER (conduzido em 12 países), com uma

representatividade importante da população. Foi reiterado que o medicamento já se encontra aprovado para uso no Brasil desde o segundo semestre de 2021 e é recomendado por diferentes agências internacionais para a população-alvo deste parecer. Parte das contribuições trouxe ainda informações adicionais sobre a recente publicação *pre-print* do estudo clínico randomizado aberto RECOVERY (não avaliado criticamente neste parecer por se tratar de um estudo incompleto sem avaliação por pares), cujos dados preliminares e exploratórios corroboram com aqueles do COV-BARRIER em relação à menor taxa de mortalidade em pacientes hospitalizados que fizeram uso de baricitinibe. A empresa fabricante da tecnologia, e demandante da incorporação de baricitinibe, participou da CP acrescentando informações sobre os benefícios clínicos do baricitinibe, incluindo seu uso combinado com antivirais (nomeadamente remdesevir). Entretanto, como o objetivo deste parecer foi avaliar o uso de baricitinibe isolado ou combinado à terapia padrão disponível no Brasil de acordo com Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19, a avaliação da combinação com remdesevir (medicamento não aprovado no país para a indicação proposta) não está contemplada no documento. Outras contribuições de sociedades médicas incluíram as vantagens de administração do baricitinibe (via oral) e reduzido número de interações medicamentosas

Quanto às contribuições técnico-científicas relacionadas à avaliação econômica e análise de impacto orçamentário, não foram identificadas contribuições que contrariassem o parecer preliminar favorável a incorporação da tecnologia. A maioria das contribuições destacou que a tecnologia deveria ser custo-efetiva (avaliação econômica) e gerar economia (análise de impacto orçamentário) pela redução de hospitalização, redução de tempo de internação em UTI e redução de progressão ou tempo de ventilação mecânica. Entretanto, os participantes da CP não consideraram que a principal evidência apresentada, COV-BARRIER, não identificou redução de progressão da doença, dias sem ventilação e tempo de recuperação. Assim, a tecnologia apesar de custo-efetiva, não parece ter potencial para gerar economia ao SUS. A empresa fabricante da tecnologia, e demandante da incorporação de baricitinibe, participou da CP esclarecendo a divergência de preços destacada na análise crítica apresentada ao plenário da Conitec e apresentando análise adicional em que reduz a população elegível em 2022. No esclarecimento, reitera que o preço de R\$ 27,22 (desonerado de ICMS/PIS/COFINS) será praticado, correspondente a R\$ 37,72 (onerado de ICMS, PIS/COFINS). Destacamos que apesar do esclarecimento, a recomendação do DGITIS é que nas avaliações econômicas em saúde e análises de impacto orçamentário sejam considerados os preços com impostos, independentemente do pagador considerado.

Entre as contribuições no formulário de experiência, destacam-se as experiências de familiares de pacientes que perceberam uma melhora no quadro clínico após o início do tratamento com baricitinibe. Além disso, a contribuição dos interessados no tema reforçou que o baricitinibe já vem sendo utilizado no tratamento do SARS-COV2 desde setembro de 2021 no Brasil.

13. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Diante do exposto, os membros presentes do Plenário da Conitec, em sua 8ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 30 de março de 2022, deliberaram por maioria simples recomendar a incorporação do baricitinibe no SUS para tratamento de adultos com Covid-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva. Para essa recomendação, a Conitec considerou que a consulta pública não trouxe elementos suficientes para mudança da recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 719/2022.

14. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 34, DE 31 DE MARÇO DE 2022

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o baricitinibe para tratamento de pacientes adultos com Covid- 19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva.

Ref.: 25000.009114/2022-60, 0026156807.

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

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o baricitinibe para tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

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

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

SANDRA DE CASTRO BARROS

15. REFERÊNCIAS

1. ncov – JHU CSSE [Internet]. [cited 2022 Feb 22]. Available from: <https://systems.jhu.edu/research/public-health/ncov/>
2. LC R, EM da S, RL F, MM A, SA D. Acetyl-L-carnitine for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2019;6(6):CD011265. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31201734/>
3. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19-Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso. [cited 2022 Feb 15]; Available from: <http://conitec.gov.br/>
4. Lilly E, Fuhs JV, Advisor P. Baricitinib EUA Letter of Authorization. 2021;
5. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
6. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Tabela CMED. 2018.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico].
8. Saúde M DA. Brasília-DF 2020 DIRETRIZES METODOLÓGICAS: ELABORAÇÃO DE REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS. [cited 2021 Sep 13]; Available from: www.saude.gov.br
9. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
10. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. *Cochrane Handb Syst Rev Interv* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Sep 13];1–694. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119536604>
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLOS Med* [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2022 Feb 15];18(3):e1003583. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003583>
12. Marconi VC, Ramanan A V, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 9(12):1407–18.
13. Pérez-Alba E, Nuzzolo-Shihadeh L, Aguirre-García GM, Espinosa-Mora J, Lecona-Garcia JD, Flores-Pérez RO, et al. Baricitinib plus dexamethasone compared to dexamethasone for the treatment of severe COVID-19 pneumonia: A retrospective analysis. *J Microbiol Immunol Infect*. 54(5):787–93.
14. Ohsfeldt R, Kelton K, Klein T, Belger M, Mc Collam PL, Spiro T, et al. Cost-Effectiveness of Baricitinib Compared With Standard of Care: A Modeling Study in Hospitalized Patients With COVID-19 in the United States. *Clin Ther* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Feb 15];43(11):1877-1893.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34732289/>
15. Cheng Q, Chen J, Jia Q, Fang Z, Zhao G. Efficacy and safety of current medications for treating severe and non-severe COVID-19 patients: an updated network meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Aging (Albany NY)*. 16AD;13(18):21866–902.
16. Limen RY, Sedono R, Sugiarto A, Hariyanto TI. Janus kinase (JAK)-inhibitors and coronavirus disease 2019 (Covid-19) outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 29AD;1–10.
17. Lin Z, Niu J, Xu Y, Qin L, Ding J, Zhou L. Clinical efficacy and adverse events of baricitinib treatment for coronavirus

- disease-2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 30AD Nov;
18. Ely EW, Ramanan A V, Kartman CE, Bono S de, Liao R, Piruzeli MLB, et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2022 Feb [cited 2022 Feb 15];0(0). Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213260022000066/fulltext>
 19. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [cited 2022 Feb 18];358. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935701/>
 20. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in a randomized trial. *Cochrane Handb Syst Rev Interv*. 2019 Jan 1;205–28.
 21. Sterne JAC, Hernán MA, McAleenan A, Reeves BC, Higgins JPT. Assessing risk of bias in a non-randomized study. *Cochrane Handb Syst Rev Interv*. 2019 Jan 1;621–41.
 22. Chen CX, Wang JJ, Li H, Yuan LT, Gale RP, Liang Y. JAK-inhibitors for coronavirus disease-2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Leukemia*. 35(9):2616–20.
 23. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília, DF; 2014. 132 p.
 24. Brasil / Ministério da Saúde / Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. NOTA TÉCNICA Nº 3/2022-SCTIE/MS. 2022. p. 52.
 25. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D Index Scores for Chronic Conditions in the United States. *Med Decis Mak*. 2006 Jul;26(4):410–20.
 26. Institute for Clinical and Economic Review, Campbell J, Whittington M, Rind D, Pearson S. Alternative Pricing Models for Remdesivir and Other Potential Treatments for COVID-19. Institute for Clinical and Economic Review: Updated Report. 2020. p. 18.
 27. Smith KJ, Roberts MS. Cost-effectiveness of newer treatment strategies for influenza. *Am J Med*. 2002 Sep;113(4):300–7.
 28. Barbut F, Galperine T, Vanhems P, Le Monnier A, Durand-Gasselín B, Canis F, et al. Quality of life and utility decrement associated with *Clostridium difficile* infection in a French hospital setting. *Health Qual Life Outcomes*. 2019 Dec;17(1):6.
 29. Miethke-Morais A, Cassenote A, Piva H, Tokunaga E, Cobello V, Rodrigues Gonçalves FA, et al. COVID-19-related hospital cost-outcome analysis: The impact of clinical and demographic factors. *Brazilian J Infect Dis*. 2021 Jul;25(4):101609.
 30. Boudreau DM, Malone DC, Raebel MA, Fishman PA, Nichols GA, Feldstein AC, et al. Health Care Utilization and Costs by Metabolic Syndrome Risk Factors. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009 Aug;7(4):305–14.
 31. Vetter ML, Wadden TA, Lavenberg J, Moore RH, Volger S, Perez JL, et al. Relation of health-related quality of life to metabolic syndrome, obesity, depression and comorbid illnesses. *Int J Obes*. 2011 Aug;35(8):1087–94.
 32. Ford ES. Risks for All-Cause Mortality, Cardiovascular Disease, and Diabetes Associated With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*. 2005 Jul;28(7):1769–78.
 33. Pichon-Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S. The Efficiency Path To Universal Health Coverage: Derivation Of Cost-Effectiveness Thresholds Based On Health Expenditures And Life Expectancy. Updated Country-Level Estimates For 194 Countries. *Value Heal*. 2017 Oct;20(9):A858.
 34. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.
 35. Marconi VC, Ramanan A V, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group,

- placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec;9(12):1407–18.
36. Brasil / Ministério da Saúde. SRAG 2021 e 2022 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave - incluindo dados da COVID-19. 2022.
 37. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, Nascimento IJB, Oliveira LM, Monteiro LS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. *Int J Infect Dis*. 2021 Jun;107:300–10.
 38. Pharmac to fund baricitinib to treat moderate to severe cases of COVID-19 - Pharmac | New Zealand Government [Internet]. [cited 2022 Feb 25]. Available from: <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/news/2021-11-5-media-release-pharmac-to-fund-baricitinib-to-treat-moderate-to-severe-cases-of-covid-19/>
 39. Decision on access criteria for two COVID-19 treatments - Pharmac | New Zealand Government [Internet]. [cited 2022 Feb 25]. Available from: <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/2022-01-26-decision-access-criteria-on-baricitinib-oluminant-casirivimab-imdevimab-ronapreve/>
 40. Diretrizes australianas para o atendimento clínico de pessoas com COVID-19 [Internet]. [cited 2022 Feb 22]. Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An>
 41. Hospitalized Adults: Therapeutic Management | COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2022 Feb 23]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-adults--therapeutic-management/>
 42. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [Internet]. [cited 2022 Feb 25]. Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/6050>
 43. Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. [cited 2022 Feb 23]. Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E/rec/E5AOaN>

16. ANEXOS

ANEXO 1

ESTRATÉGIAS DE BUSCA DO DEMANDANTE

Base	Estratégia complete	N. registros recuperados
PubMed	(("COVID-19"[Mesh] OR "COVID-19" OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19")) AND (("baricitinib" [Supplementary Concept] OR "baricitinib" OR "LY3009104" OR "Olumiant" OR "INCB028050"))	215
Embase	#1 'coronavirus disease 2019'/exp OR coronavirus:ti,ab,kw OR covid:ti,ab,kw OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR '2019 nCoV':ti,ab,kw #2 baricitinib:ti,ab,kw OR ly3009104:ti,ab,kw OR olumiant:ti,ab,kw OR incb028050:ti,ab,kw #1 AND #2	213
Cochrane Library	("coronavirus"):ti,ab,kw OR (covid-19):ti,ab,kw OR ("SARS CoV"):ti,ab,kw OR ("2019 nCoV"):ti,ab,kw AND (baricitinib):ti,ab,kw OR (ly3009104):ti,ab,kw OR (Olumiant):ti,ab,kw OR (incb028050):ti,ab,kw	34
Lilacs	(("COVID-19" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Epidemic" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019 Novel Coronavirus Outbreak" OR "2019 Novel Coronavirus Pandemic" OR "2019 Novel Coronavirus Pneumonia" OR "2019-20 China Pneumonia Outbreak" OR "2019-20 Wuhan Coronavirus Outbreak" OR "2019-nCoV Acute Respiratory Disease" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "2019-nCoV Epidemic" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "2019-nCoV Outbreak" OR "2019-nCoV Pandemic" OR "2019-nCoV Pneumonia" OR "2019-New Coronavirus Epidemic" OR "2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection" OR "2019-Novel Coronavirus Pneumonia" OR "Coronavirus	0

	<p>Disease 19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Coronavirus Disease-19" OR "COVID 19" OR "COVID 19 Pandemic" OE "COVID 19 Virus Disease" OE "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "COVID19" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "Novel Coronavirus Pneumonia" OR "Pandemic, COVID-19" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "SARSCoV-2 Infections" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "Wuhan Coronavirus Epidemic" OR "Wuhan Coronavirus Infection" OR "Wuhan Coronavirus Outbreak" OR "Wuhan Coronavirus Pandemic" OR "Wuhan Coronavirus Pneumonia" OR "Wuhan Seafood Market Pneumonia") AND ("baricitinib" OR "baricitinibe" OR "LY3009104" OR "Olumiant" OR "INCB028050"))</p>	
CRD	(COVID-19) AND (baricitinib OR Olumiant)	0

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

ANEXO 2
ESTRATÉGIAS DE BUSCA PROPOSTA PELO NATS (ANÁLISE CRÍTICA)

Base	Estratégia complete	N. registros recuperados
PubMed	#1 "COVID-19"[MH] OR "SARS-CoV-2"[MH] OR "COVID"[TIAB] OR "SARS-CoV-2"[TIAB] OR coronavirus[TIAB] OR "2019 nCoV"[TIAB] #2 baricitinib[TIAB] OR "LY3009104"[TIAB] OR "Olumiant"[TIAB] OR "INCB028050"[TIAB] #1 AND #2	193
Embase	#1 'coronavirus disease 2019'/exp OR coronavirus:ti,ab,kw OR covid:ti,ab,kw OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR '2019 ncov':ti,ab,kw #2 baricitinib:ti,ab,kw OR ly3009104:ti,ab,kw OR olumiant:ti,ab,kw OR incb028050:ti,ab,kw #1 AND #2	213
Cochrane Library	("coronavirus"):ti,ab,kw OR (covid-19):ti,ab,kw OR ("SARS CoV"):ti,ab,kw OR ("2019 ncov"):ti,ab,kw AND (baricitinib):ti,ab,kw OR (ly3009104):ti,ab,kw OR (Olumiant):ti,ab,kw OR (incb028050):ti,ab,kw	34
Lilacs	covid OR coronavirus OR "Sars Cov" [Words] AND baricitinib [Words]	4
CRD	(covid):TI AND (baricitinib):TI IN DARE, NHSEED, HTA	0

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

ANEXO 3
ESTUDOS EXCLUÍDOS PELO NATS APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA COM JUSTIFICATIVAS

Estudo	Motivo de exclusão
Abizanda P. et al. Baricitinib reduces 30-day mortality in older adults with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia. J Am Geriatr Soc. 2021 Oct;69(10):2752-2758.	Tipo de estudo Abstract
Alunno A. et al. Immunomodulatory therapies for SARS-CoV-2 infection: a systematic literature review to inform EULAR points to consider Ann Rheum Dis. 2021 Feb 15;80(6):803-815.	Tipo de estudo Obsoleto – foi publicada uma atualização
Alunno A et al. Immunomodulatory therapies for the treatment of SARS-CoV-2 infection: an update of the systematic literature review to inform EULAR points to consider. RMD Open. 2021 Oct;7(3):e001899.	Intervenção Avalia somente baricitinibe associado com antivirais
Cantini F. et al. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review. Drugs. 2020 Dec;80(18):1929-1946.	Intervenção Avalia somente baricitinibe associado com antivirais
Cantini F. et al. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. J Infect. 2020 Aug;81(2):318-356.	Tipo de estudo Carta
Cantini, F. and Nicolli, L. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia. 2020	Intervenção Avalia somente baricitinibe associado com antivirais
Castro-Bournissen L. et al. Acute kidney injury in patients with COVID-19 admitted to an ICU in a second level Hospital in Madrid. Clinical Kidney Journal. 2020; 14(6):1557-1569	Tipo de estudo Abstract
Chen CX et al. JAK-inhibitors for coronavirus disease-2019 (COVID-19): a meta-analysis. Leukemia. 2020; 35.	Intervenção Avalia somente baricitinibe associado com antivirais
Chen CY et al. Clinical efficacy and safety of Janus kinase inhibitors for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int Immunopharmacol. 2021 Oct; 99: 10802	Intervenção Avalia somente baricitinibe associado com antivirais
García-García, JA et al. Anakinra versus Baricitinib: Different Strategies for Patients Hospitalized with COVID-19. J Clin Med. 2021 Sep; 10(17): 4019.	Comparador Compara com anakinra
García G. et al. Effectiveness and security of baricitinib in COVID-19 hospitalized older adults with pneumonia. European Geriatric Medicine. 2021	Tipo de estudo Abstract
Iglesia Gomez, R. et al. Baricitinib against severe COVID-19: effectiveness and safety in hospitalised pretreated patients Eur J Hosp Pharm. 2021 Jul 28	Comparador Estudo de braço único, sem comparador
Kalil, AC and Stebbing, J. Baricitinib: the first immunomodulatory treatment to reduce COVID-19 mortality in a placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2021 Dec;9(12):1349-1351	Tipo de estudo Comentário
Ngamprasertchai, T. et al. Efficacy and Safety of Immunomodulators in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Infect Dis Ther. 2021 Nov 10;1-18.	Intervenção Avalia somente baricitinibe associado com antivirais
Paroulias D. et al. Janus kinase inhibitors and major COVID-19 outcomes: time to forget the two faces of Janus! A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Rheumatol. 2021 Nov;40(11):4671-4674	Intervenção Avalia somente baricitinibe associado com antivirais
Putman, M. et al. Antirheumatic Disease Therapies in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. Arthritis and Rheumatology. 2021	Intervenção Avalia somente baricitinibe associado com antivirais
Sampath, A. et al. Use of Baricitinib in Treatment of COVID-19: A Systematic Review. 2021.	Tipo de estudo Artigo pre-print
Tziolos, N. et al. Real-Life Effectiveness and Safety of Baricitinib as Adjunctive to Standard-of-Care Treatment in Hospitalized Patients With Severe Coronavirus Disease 2019. Open Forum Infect Dis. 2021 Nov 22;9(1)	Comparador Inclui somente associação com antivirais

Wijaya, I. et al. The use of Janus Kinase inhibitors in hospitalized patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. <i>Clin Epidemiol Glob Health</i> . 2021;11:100755.	Intervenção Avalia somente baricitinibe associado com antivirais
Zhang, C. et al. Efficacy of COVID-19 Treatments: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Public Health . 2021 Sep 28;9:729559.	Intervenção Avalia somente baricitinibe associado com antivirais

