

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## OLUMIANT (BARICITINIB)

*Baricitinib em associação com metotrexato (MTX) é indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em doentes adultos com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença biológicos. Baricitinib pode ser administrado como monoterapia no caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento com MTX é inadequado.*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

13 MAIO 2020

Olumiant (baricitinib)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 13/05/2020

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Baricitinib

**Nome do medicamento:** Olumiant

#### **Apresentação(ões):**

14 comprimidos revestido por película, 2 mg, registo n.º 5709076

28 comprimidos revestido por película, 2 mg, registo n.º 5709100

14 comprimidos revestido por película, 4 mg, registo n.º 5709118

28 comprimidos revestido por película, 4 mg, registo n.º 5709126

**Titular da AIM:** Eli Lilly Nederland, B.V.

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

#### AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Olumiant (baricitinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em doentes adultos com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença biológicos.

Face aos comparadores rituximab, tocilizumab e abatacept, o medicamento foi considerado equivalente.

#### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Olumiant (baricitinib) é inferior ao custo da terapêutica com rituximab + metilprednisolona.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistémica imunomediada, que se caracteriza pelo envolvimento crónico das articulações e subsequente lesão e destruição destas estruturas. Além do típico envolvimento articular, a natureza sistémica da doença é responsável por um conjunto de manifestações extra-articulares, nomeadamente pulmonares, oculares, ou do sistema cardiovascular, responsável pelo excesso da mortalidade dos doentes e redução da esperança de vida até 10 anos, nos casos de doença grave.

A AR compreende diversos fenótipos e o reconhecimento precoce da doença pode ser um desafio complexo dado que esta frequentemente se manifesta como uma poliartrite inespecífica, dificilmente distinguível de outras doenças com manifestações iniciais semelhantes. A heterogeneidade da AR reflete-se no grande espectro da gravidade clínica, bem como em diferentes respostas ao tratamento e numa relativa imprevisibilidade do prognóstico a longo prazo. Estas características tornam particularmente importante a estratificação dos doentes em termos do fenótipo da doença que permita otimizar a terapia ao nível individual. O diagnóstico da AR permanece assente na avaliação por reumatologista, sendo frequentemente estabelecido através de uma combinação de dados subjetivos, achados clínicos e exames laboratoriais, em conjunto com o padrão epidemiológico na população base. No entanto, sendo necessária a definição de coortes homogéneas e bem definidas de doentes para o propósito da investigação clínica e populacional, foram propostos critérios de classificação. Os mais recentes, ACR/EULAR de 2010, substituíram os anteriores critérios ACR de 1987 e foram desenhados para melhorar a acuidade da definição de caso, principalmente em fases iniciais da doença, antes da ocorrência de dano estrutural significativo ou de outras manifestações de doença avançada. Estes são atualmente os critérios aceites para a estimação da frequência da doença em estudos epidemiológicos.

Em Portugal, foi estimada uma prevalência de 0,7% (intervalo de confiança a 95%: 0,5-0,9) na população adulta; 1,2% nas mulheres e 0,3% nos homens. Estas estimativas foram obtidas através de um estudo de base populacional (EpiReumaPt) realizado a 10 661 adultos entre 2011 e 2013. Aplicada à estimativa da população adulta residente no ponto médio do intervalo de tempo (8 529 440 residentes adultos em 2016), a prevalência pontual aponta para aproximadamente 60 000 doentes com AR no nosso país. A incidência de AR é estimada entre 20 e 50 casos por 100 000 habitantes-ano na Europa do Norte e na América do Norte, admitindo-se estimativas mais baixas na Europa do Sul.

Entre as 291 doenças compreendidas no estudo “Global Burden of Disease”, a AR ocupa o 42º lugar entre as causas de anos de vida vividos com incapacidade. Pela sua frequência comparativamente baixa, o impacto

## Olumiant (baricitinib)

populacional da AR é menor que o atribuível a uma grande parte das doenças crónicas, nomeadamente outras perturbações musculoesqueléticas como a lombalgia ou a osteoartrose. No entanto, ao nível individual, as consequências da doença são particularmente graves. A AR não controlada pode resultar em graves deficiências estruturais e funcionais. Tais perdas de função resultam em limitações na capacidade laboral, incapacidade para as atividades da vida diária e em restrições na participação que influenciam negativamente a qualidade de vida relacionada com a saúde. O efeito da AR nas componentes física e mental da qualidade de vida fica demonstrado na comparação com a população geral, mas principalmente no achado de que os doentes com AR apresentam, em várias componentes, pontuações consistentemente mais baixas que os indivíduos com hipertensão, diabetes tipo 2, enfarte agudo do miocárdio ou depressão clínica. Em Portugal, estimou-se que 32% dos doentes com AR tinham baixa qualidade de vida atribuível à doença [Cunha-Miranda, 2010 (NEAR)] e, num outro estudo, que 39% dos doentes tinham limitações nas atividades mais exigentes, 31% referiam limitação da mobilidade, 35% tinham limitações no desempenho da profissão por mal-estar físico e 27% referiam limitações no desempenho da profissão por mal-estar mental [Ferreira, 2008]. A perda de capacidade laboral está diretamente relacionada com a atividade inflamatória da AR, limitação funcional, dor e pior qualidade de vida.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O baricitinib é um inibidor seletivo e reversível da Janus cinase (JAK)1 e JAK 2. Na via de sinalização intracelular, as JAK fosforilam e ativam transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STAT) que ativam a expressão de genes no interior da célula. O baricitinib modula estas vias de sinalização, inibindo parcialmente a atividade enzimática da JAK1 e JAK2, reduzindo assim a fosforilação e ativação dos STAT. O baricitinib é um medicamento oral e uma alternativa terapêutica para os doentes com artrite reumatoide e resposta inadequada ou intolerância a outros medicamentos modificadores da doença.

Embora estejam disponíveis na prática clínica vários agentes biológicos para doentes com resposta inadequada a um primeiro biológico (5 bloqueadores do TNF - adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab, um bloqueador da IL6 - tocilizumab, um bloqueador da co-estimulação – abatacept- e um anticorpo antiCD20 - rituximab), estes não são eficazes em todos os doentes e, ao longo do tempo, pode haver perda de resposta. Nestas circunstâncias a prática clínica é mudar para outro biológico, preferencialmente com um mecanismo de ação diferente, até esgotar as opções terapêuticas disponíveis.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave em doentes adultos com resposta inadequada ou intolerância a medicamentos antirreumáticos modificadores da doença biológicos (bDMARD)	Baricitinib	Abatacept Adalimumab Certolizumab pegol Etanercept Golimumab Infliximab Rituximab Tocilizumab

*O comparador deverá ser usado em associação com metotrexato, exceto se houver contraindicação ou em situação de intolerância e se a monoterapia com esse medicamento estiver de acordo com indicação aprovada.*

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela 2: Outcomes e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Melhoria da artrite avaliada por um índice composto aceite (por exemplo: ACR, DAS28, CDAI ou SDAI)	8	Crítico
Proporção de doentes em remissão clínica e em baixa atividade da doença.	6	Importante
Proporção de doentes com melhoria da função clinicamente significativa (por exemplo: $\Delta$ HAQ $\geq$ 0.22)	8	Crítico
Melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde (avaliada por um instrumento validado)	9	Crítico
Eventos adversos	5	Importante
Eventos adversos graves	8	Crítico
Eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento	7	Crítico
Eventos cardiovasculares, incluindo tromboembólicos	8	Crítico
Infeções oportunistas (incluindo tuberculose e herpes zóster)	8	Crítico
Mortalidade	9	Crítico

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Meta-análise em rede comparando baricitinib com comparadores

#### Métodos

##### *Recuperação de informação*

A empresa submeteu uma revisão sistemática<sup>10</sup> que teve por objetivo identificar estudos sobre eficácia dos tratamentos usados no tratamento farmacológico da artrite reumatoide em três populações: a) doentes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a severa não previamente tratados com drogas anti-reumáticas modificadoras da doença (DMARDs), cDMARD naive; b) doentes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a severa com resposta inadequada ou intolerância a DMARDs convencionais (cDMARDs); c) doentes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a severa com resposta inadequada ou intolerância a inibidores do TNF (TNFi-IR). Apenas a população c) correspondia à população de interesse, pelo que apenas os resultados referentes a esta população serão descritos.

A pesquisa incluiu o período entre 1999 e junho de 2015. Foi depois feita uma busca adicional referente ao período entre 1 de março de 2015 e 10 de agosto de 2016. Esta análise teve por objetivo comparar de forma indireta (meta-análise em rede) os tratamentos da artrite reumatoide ativa moderada a grave nas 3 populações definidas anteriormente, procurando identificar estudos randomizados e controlados que avaliassem a atividade da doença utilizando os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR).

A pesquisa incluiu estudos prospetivos, intervencionais (randomizados), que avaliassem *outcomes* de eficácia ACR (melhoria de 20%, 50%, e 70%) e qualidade de vida (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI), na população c).

A pesquisa incluiu as seguintes bases de dados: Medline e Medline In-Process, Embase, Biosciences Information Services, e a Cochrane Library. Foram também pesquisados os resumos das seguintes reuniões médicas: EULAR meetings de 2013 e 2014, ACR's annual meetings de 2013 e 2014, e British Society for Rheumatology's meeting, 2013.

### *Análise dos estudos incluídos*

#### *Meta-análise e comparações indiretas*

A revisão sistemática da literatura não identificou nenhum estudo de comparação direta entre baricitinib e comparadores. Assim, a empresa procedeu a comparações indiretas utilizando meta-análise em rede.

Para cada *outcome*, foi usado um modelo para estimar o efeito médio relativo do tratamento e respetivos intervalos credíveis a 95%, e foi usada a distribuição posterior para determinar a probabilidade de um dado regime de tratamento ser o melhor entre todos os tratamentos analisados na rede.

Para as comparações foi utilizado o modelo *fixed-effect* e *random effects*, e foram utilizadas técnicas Bayesianas. Para a análise primária foi modelada a proporção de doentes que tiveram uma resposta ACR (20%, 50%, e 70%), seguindo um modelo de *endpoint* binário num modelo de regressão logística.

Para avaliar a heterogeneidade e inconsistência entre estudos foram usadas as seguintes técnicas:  $I^2$  Higgins (meta-análise), Q Cochran para a rede total e, no caso de comparações duplicadas, *node-splitting*. Foi aplicada meta-regressão para avaliar o impacto de co-variáveis na heterogeneidade.

## Resultados

### *Recuperação de informação*

Foram identificados 7.316 estudos, dos quais 8 estudos incluíam a população c) e que foram o objeto da corrente análise.

Os dados da pesquisa sistemática da literatura podem ser observados na Figura 1.

### *Estudos incluídos na avaliação*

A evidência submetida com dados da população de interesse incluiu 8 estudos (RA BEACON<sup>2</sup>, REFLEX<sup>3</sup>, BREVACTA<sup>4</sup>, RADIATE<sup>5</sup>, GO-AFTER<sup>6</sup>, ATTAIN<sup>7</sup>, REALISTIC<sup>8</sup>, e ORAL STEP<sup>9</sup>), e comparou baricitinib, rituximab, tocilizumab, golimumab, abatacept, certolizumab pegol, e tofacitinib. Incluiu ainda o estudo de Choy e colaboradores, e uma meta-análise em rede<sup>10</sup> comparando baricitinib com agentes biológicos na população com artrite reumatoide com resposta inadequada aos inibidores da TNF alfa.

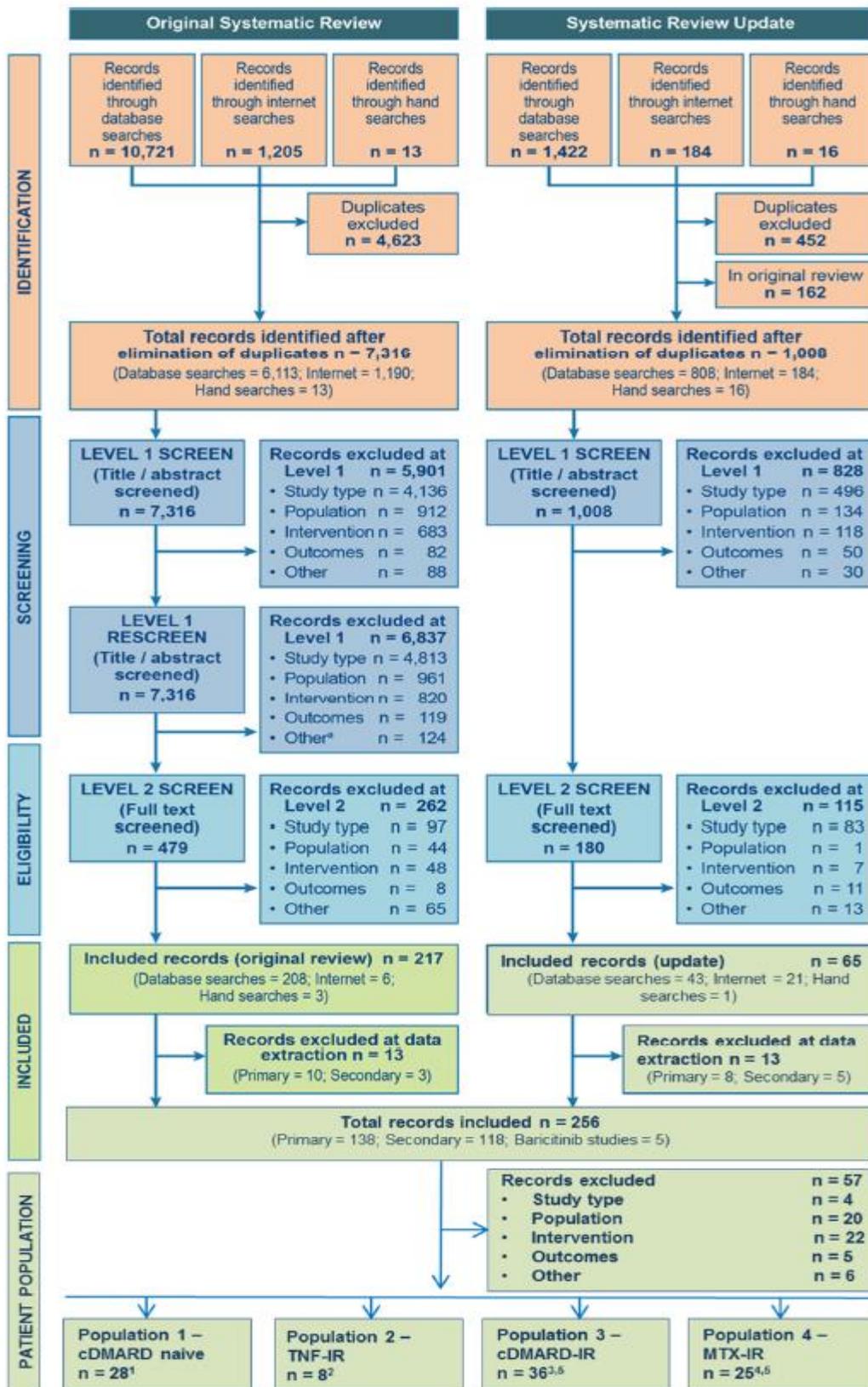
O estudo considerado relevante foi a meta-análise em rede<sup>10</sup> comparando baricitinib com agentes biológicos na população com artrite reumatoide com resposta inadequada aos inibidores da TNF alfa.

### *Estudos excluídos*

Foi excluído da análise a meta-análise em rede de Choy e colaboradores que compara sarilumab em combinação com DMARDs convencionais com DMARDs biológicos, em doentes com resposta inadequada a DMARDs convencionais ou biológicos, por a população incluída neste estudo não corresponder à população de interesse (doentes adultos com resposta inadequada ou intolerância a medicamentos antirreumáticos modificadores da doença biológicos), e não serem relatadas as comparações de interesse.

Foram também excluídos os estudos BREVACTA (tocilizumab), GO-AFTER (golimumab), ORAL-STEP (tofacitinib) e REALISTIC (certolizumab pegol). Justificação detalhada dos motivos da sua exclusão é apresentada nos parágrafos 6.18, 6.20, 6.22, e 6.23.

Figura 1: Resultados da revisão sistemática



<sup>1</sup> including RA-BEGIN

<sup>2</sup> including RA-BEACON

### *Características dos estudos incluídos*

O estudo **RA BEACON** foi um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 527 doentes, com artrite reumatoide moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerância ao tratamento prévio com DMARDs biológicos, que foram aleatorizados na relação de 1:1:1 para receberem 2 mg de baricitinib uma vez por dia (n=174), 4 mg de baricitinib uma vez por dia (n=177), ou placebo (n=176). O *endpoint* primário foi a proporção de doentes com resposta de pelo menos 20% no *American College of Physiscians* (redução ACR20) na semana 12. Os *endpoints* secundários incluíram as respostas ACR50 e ACR70; a função física avaliada pelo HAQ-DI; e a atividade da doença avaliada pelo DAS28-CRP ou DAS28-ESR, pelo *Clinical Disease Activity Index* (CDAI), e pelo *Simplified Disease Activity Index* (SDAI). Na semana 16, os doentes que não responderam adequadamente ao tratamento (definido como melhoria inferior a 20% no ACR nas semanas 14 e 16) eram elegíveis para terapêutica de resgate com baricitinib na dose de 4 mg por dia.

O estudo **REFLEX** foi um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 520 doentes, com artrite reumatoide moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerância ao tratamento prévio com agentes anti TNF (pelo menos 4 infusões de infliximab numa dose igual ou superior a 3 mg/Kg, adalimumab na dose de 40 mg em dias alternados há pelo menos 3 meses, ou etanercept 25 mg duas vezes por semana há pelo menos 3 meses), que foram aleatorizados na relação de 3:2 para receberem rituximab duas infusões (nos dias 1 e 15) de 1000 mg (n=308), ou placebo (n=209), ambos em combinação com metotrexato (10-25 mg/semana oral ou parentérico). O *endpoint* primário foi a proporção de doentes com resposta de pelo menos 20% no *American College of Physiscians* (redução ACR20) na semana 24. Os *endpoints* secundários incluíram as respostas ACR50 e ACR70; a função física avaliada pelo HAQ-DI; e a atividade da doença avaliada pelo DAS28-CRP ou DAS28-ESR e pelo *Clinical Disease Activity Index* (CDAI). *Endpoints* adicionais incluíram a variação na pontuação do *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F), o *Short Form 36* (SF-36), e a pontuação *Genant-modified Sharp radiographic*. Os doentes que não responderam adequadamente ao tratamento (definido como melhoria inferior a 20% no ACR) eram elegíveis para terapêutica de resgate entre a semana 16 e a semana 24: no grupo placebo, rituximab duas infusões (nos dias 1 e 15) de 1000 mg precedidos de 100 mg metilprednisolona; e no grupo rituximab, tratamento padrão.

O estudo **BREVACTA** foi um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 656 doentes, com artrite reumatoide moderada a grave, dos quais 20% apresentavam resposta inadequada ou intolerância ao tratamento prévio com agentes anti TNF, que foram aleatorizados na

## Olumiant (baricitinib)

relação de 2:1 para receberem tocilizumab 162 mg cada 2 semanas por via subcutânea (n=437), ou placebo (n=219). O *endpoint* primário foi a proporção de doentes com resposta de pelo menos 20% no *American College of Physicians* (redução ACR20) na semana 24. Os *endpoints* secundários incluíram as respostas ACR50 e ACR70; remissão baseada na atividade DAS28-CRP ou DAS28-ESR (<2,6) e a pontuação *van der Heijde-modified Sharp radiographic*. Os doentes que não responderam adequadamente ao tratamento (definido como melhoria inferior a 20% no ACR) eram elegíveis para terapêutica de resgate a partir da semana 12 com tocilizumab 162 mg semanal. A dose e a via de administração de tocilizumab administrada no estudo BREVACTA não coincide com a dose autorizada (8 mg/Kg de 4 em 4 semanas por via endovenosa).

O estudo **RADIATE** foi um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 499 doentes, com artrite reumatoide moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerância ao tratamento prévio com agentes anti TNF, que foram aleatorizados na relação de 1:1:1 para receberem tocilizumab 8 mg/Kg cada 4 semanas por via endovenosa (n=175), tocilizumab 4 mg/Kg cada 4 semanas por via endovenosa (n=163), ou placebo (n=160), todos em combinação com metotrexato. O *endpoint* primário foi a proporção de doentes com resposta de pelo menos 20% no *American College of Physicians* (redução ACR20) na semana 24. Os *endpoints* secundários incluíram as respostas ACR50 e ACR70 avaliados na semana 24 e baixa atividade da doença baseada na atividade DAS28-CRP ou DAS28-ESR (<3,2). Os doentes que não responderam adequadamente ao tratamento (definido como melhoria inferior a 20% no ACR) eram elegíveis para terapêutica de resgate na semana 16 com tocilizumab 8 mg/Kg mais metotrexato. De notar, que a dose aprovada de tocilizumab é de 8 mg/Kg cada 4 semanas.

O estudo **GO-AFTER** foi um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 461 doentes, com artrite reumatoide moderada a grave, com tratamento prévio com agentes anti TNF (este incluiu etanercept, adalimumab, ou infliximab; o TNF podia ter sido descontinuado por qualquer motivo), que foram aleatorizados na relação de 1:1:1 para receberem golimumab 50 mg cada 4 semanas por via subcutânea (n=153), golimumab 100 mg cada 4 semanas por via subcutânea (n=153), ou placebo (n=155). O *endpoint* primário foi a proporção de doentes com resposta de pelo menos 20% no *American College of Physicians* (redução ACR20) na semana 14. Os *endpoints* secundários incluíram as respostas ACR20 na semana 24, respostas ACR50 e ACR70 avaliados nas semanas 14 e 24; atividade da doença baseada na atividade DAS28-CRP ou DAS28-ESR nas semanas 14 e 24; pontuação HAQ-DI nas semanas 14 e 24; e pontuação FACIT-F nas semanas 14 e 24. Os doentes que não responderam adequadamente ao tratamento (definido como melhoria inferior a 20% no ACR) eram elegíveis para terapêutica de resgate em dupla ocultação na semana 16 com

## Olumiant (baricitinib)

golimumab 50 mg no grupo placebo, e golimumab 100 mg no grupo golimumab 50 mg. Os doentes do grupo golimumab 100 mg que cumpriram o critério para receber terapêutica de resgate continuavam com golimumab 100 mg. De salientar que a população incluída no estudo GO-AFTER não corresponde à população de interesse.

O estudo **ATTAIN** foi um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 393 doentes, com artrite reumatoide moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerância a agentes anti TNF (infliximab, etanercept, ou ambos), que foram aleatorizados na relação de 2:1 para receberem abatacept 10 mg/Kg em infusão endovenosa de 30 minutos, nos dias 1, 15 e 29, e cada 28 dias daí em diante e durante 6 meses (n=258), ou placebo (n=133), ambos em combinação com um DMARD oral. Os dois *endpoint* primários foram a proporção de doentes com ACR20 na semana 24 e melhoria na capacidade funcional avaliada às 24 semanas utilizando o HAQ-DI. Os *endpoints* secundários incluíram as respostas ACR50 e ACR70 avaliados na semana 24; atividade da doença baseada na atividade DAS28-CRP ou DAS28-ESR na semana 24; e SF-36 avaliado na semana 24. Os doentes não receberam terapêutica de resgate em caso de falência do tratamento.

O estudo **REALISTIC** foi um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 1063 doentes, com artrite reumatoide moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerância a pelo menos um DMARD convencional (metotrexato, leflonamida, sulfazalazina, cloroquina, hidroxicloroquina, azatioprina e/ou ouro), que foram aleatorizados na relação de 4:1 para receberem uma injeção de certolizumab pegol 400 mg nas semanas 0, 2, e 4, seguido de 200 mg cada duas semanas (n= 851) ou placebo (n=212). O *endpoint* primário foi a proporção de doentes com ACR20 na semana 12. Os *endpoints* secundários incluíram as respostas ACR50 e ACR70 avaliados na semana 12; e variação da atividade da doença baseada na atividade DAS28-CRP ou DAS28-ESR na semana 12. Os doentes não receberam terapêutica de resgate em caso de falência do tratamento. De salientar que a população incluída no estudo REALISTIC não corresponde à população de interesse.

O estudo **ORAL STEP** foi um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 399 doentes, com artrite reumatoide moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerância a agentes anti TNF, que foram aleatorizados na relação de 2:2:1:1 para receberem tofacitinib um comprimido de 5 mg duas vezes por dia (n= 133), tofacitinib um comprimido de 10 mg duas vezes por dia (n= 134) ou placebo (n=132), todos em combinação com metotrexato. O estudo teve 3 *co-endpoints* primários que foram a proporção de doentes com ACR20 na semana 12, melhoria na capacidade funcional avaliada às 12 semanas utilizando o HAQ-DI, e variação da atividade da doença baseada na atividade DAS28-CRP ou DAS28-ESR na semana 12. Os *endpoints* secundários incluíram

## Olumiant (baricitinib)

as respostas ACR50 e ACR70 avaliados na semana 12, e pontuação FACIT-F nas semanas 12. Os doentes não receberam terapêutica de resgate em caso de falência do tratamento.

As características dos estudos incluídos na avaliação estão resumidas na Tabela 4. Os estudos GO-AFTER (golimumab) e REALISTIC (certolizumab pegol) não incluíam a população de interesse, pelo que não serão considerados nas comparações indiretas. No estudo GO-AFTER o TNF podia ter sido descontinuado por qualquer motivo, e não apenas por intolerância ou resposta inadequada, e no estudo REALISTIC foram incluídos doentes com resposta inadequada ou intolerância a pelo menos um DMARD convencional (metotrexato, leflonamida, sulfazalazina, cloroquina, hidroxicloroquina, azatioprina e/ou ouro), e não a um DMARD biológico. O tofacitinib não estava incluído nos comparadores selecionados para esta avaliação pelo que os resultados das comparações indiretas que incluíam tofacitinib não serão aqui considerados.

De salientar, que os diferentes estudos utilizaram diferentes critérios de inclusão no que diz respeito à definição de artrite reumatoide ativa moderada grave (parágrafos 6.35 a 6.47).

Tabela 4: Características dos estudos incluídos

Trial ID; Country; Study Duration	Details of/ response to Prior Treatment	Details of Disease Severity/ Activity	Treatment cDMARD				Age (Years) Mean (SD)	RF Posi- tive, n/N (%)	Baseline Scores			
			(Number Randomise d)	Naive/ MTX Naive	bDMARD D Naive	Comor bidities			Males, %	CDAI, Mean (SD)	SDAI, Mean (SD)	DAS, Mean (SD)
ATTAIN Genovese et al. (2005)	Inadequate response to anti- TNF $\alpha$ therapy with ETN, IFX, or both at the approved dose after $\geq$ 3 months of treatment.	Moderate-to- severe RA: $\geq$ 10 swollen joints and $\geq$ 12 tender joints.	ABA	No	No	NR	22.90	53.40 (12.40)	73.30	NR	NR	DAS28 -ESR = 6.50 (0.90)
			PBO	No	No	NR	20.30	52.70 (11.30)	72.90	NR	NR	DAS28 -ESR = 6.50 (0.80)
Secondary reports: West- hovens et al. (2006a)	Enrolled patients currently receiving anti- TNF $\alpha$ therapy and past users. Patients were previously treated with NSAIDs. Prior cDMARDs included MTX, AZA, gold,											
North America and Europe												
24 weeks												

Olumiant (baricitinib)

Trial ID; Country; Study Duration	Details of/ response to Prior Treatment	Details of Disease Severity/ Activity	Treatment (Number Randomise d)	cDMARD			Age (Years) Mean (SD)	RF Posi- tive, n/N (%)	Baseline Scores			
				Naive/ MTX Naive	bDMAR D Naive	Comor bidities			CDAI, Mean (SD)	SDAI, Mean (SD)	DAS, Mean (SD)	
ORAL STEP Burmester et al. (2013b) Secondary report: Strand et al. (2015) Worldwide 24 weeks	Patients had previous inadequate response or intolerance to 1 or more approved TNF inhibitors, as established by the investigator, administered in accordance with its label. Patients must have taken oral or parenteral MTX continuously for 4 months or more before the first study dose and be on a stable dose of 7.5-25 mg per week (7.5-	Established, moderate-to- severe RA and active disease. Active disease was defined as 6 or more tender or painful joints (of 68-joint count) and 6 or more swollen joints (of 66-joint count) and either ESR (Wester-gren method) higher than 28 mm per hour or CRP of more than 66-67 nmoVL (7 mg/L).	TOFA 5 mg BID (n = 133) <sup>b</sup>	No	No	Hyperte nsion, hyperch olestero laemia, osteopo rosis, diabete s mellitus , COPD	15.04	55.40 (11.50)	80/132 (60.61)	NR	NR	DAS28 -ESR = 6.50 (1.10) DAS28 -CRP = 5.40 (1.00)
			TOFA 10 mg BID (n = 134) <sup>b</sup>	No	No	Hyperte nsion, hyperch olestero laemia, osteopo rosis, diabete s mellitus , COPD	13.43	55.10 (11.30)	83/134 (61.94)	NR	NR	DAS28 -ESR = 6.40 (0.90) DAS28 -CRP = 5.30 (0.90)
			MTX QW (n = 132) <sup>b</sup>	No	No	Hyperte nsion, hyperch olestero laemia, osteopo rosis, diabete s mellitus , COPD	19.70	54.40 (11.30)	86/131 (65.65)	NR	NR	DAS28 -ESR

Olumiant (baricitinib)

Trial ID; Country; Study Duration	Details of response to Prior Treatment	Details of Disease Severity/ Activity	Treatment cDMARD				Comor bidities	Age (Years) Mean (SD)	RF Posi- tive, n/N (%)	Baseline Scores		
			(Number Randomise d)	Naive/ MTX Naive	bDMAR D Naive	Males, %				CDAI, Mean (SD)	SDAI, Mean (SD)	DAS, Mean (SD)
	20 mg per week in Republic of Ireland) for 6 weeks or more before the first study dose.					hyperch olestero laemia, osteopo rosis, diabete s mellitus , COPD						= 6.40 (1.10) DAS28 -CRP = 5.40 (1.00)
<b>GO- AFTER</b> Smolen et al. (2009b)	Had been treated with ≥ 1 dose of a TNFα inhibitor (ETN, IFX, or ADA). Previous treatment with	Active RA: persistent disease activity with ≥ 4 swollen and 4 tender joints	GOL 50 mg Q4W (n = 153)	Unclear	No	NR	26.00	Median = 55.00 (12.59)	108/149 (72.00)	NR	NR	Median DAS28 c = 6.30 (1.19)
Austria, Australia, Canada, Finland, Germany, Netherland s, New Zealand, Spain, UK, and US	TNFα inhibitor could have been discontinued for any reason, and was categorised as lack of effectiveness, intolerance, or other. Patients had never		PBO (n = 155)	Unclear	No	NR	15.00	Median = 54.00 (13.33)	110/151 (73.00)	NR	NR	Median DAS28 c = 6.30 (1.19)

Olumiant (baricitinib)

Trial ID; Country; Study Duration	Details of response to Prior Treatment	Details of Disease Severity/ Activity	Treatment cDMARD				Age (Years) Mean (SD)	RF Posi- tive, n/N (%)	Baseline Scores			
			(Number Randomise d)	Naive/ MTX Naive	bDMAR D Naive	Comor bidities			Males, %	CDAI, Mean (SD)	SDAI, Mean (SD)	DAS, Mean (SD)
24 weeks	received natalizumab or RTX.											
<b>RADIATE</b> Emery et al. (2008a)	Patients had to be treated with MTX for ≥12 weeks before	Moderate-to- severe active RA for ≥6 months, SJC ≥6, TJC ≥8, and CRP >1.0 mg/dL or ESR >28 mm per hour.	TCZ 8 mg/kg + MTX (n = 175)	No	No	NR	16.00	53.90 (12.70)	134/170 (79.00)	NR	NR	DAS28 c = 6.79 (0.93)
Secondary reports: Strand et al. (2012b); Emery et al. (2009c)	baseline (stable dose ≥8 weeks) and had failed to respond or an intolerance to 1 or more TNF antagonists within the past year. At baseline, 56% were receiving oral steroids.		MTX 10-25 mg QW (n = 160)	No	No	NR	21.00	53.40 (13.30)	119/158 (75.00)	NR	NR	DAS28 c = 6.80 (1.06)
North America and western Europe												
24 weeks												
<b>REALIST IC</b>	Patients showed an unsatisfactory	Active RA defined by ≥5	CZP 400-200	No	Unclear <sup>a</sup>	NR	22.40	55.40 (12.40)	555/851 (73.90)	NR	NR	DAS28 -ESR

Olumiant (baricitinib)

Trial ID; Country; Study Duration	Details of/ response to Prior Treatment	Details of Disease Severity/ Activity	Treatment cDMARD				Age (Years) Mean (SD)	RF Posi- tive, n/N (%)	Baseline Scores			
			(Number Randomise d)	Naive/ MTX Naive	bDMAR D Naive	Comor bidities			Males, %	CDAI, Mean (SD)	SDAI, Mean (SD)	DAS, Mean (SD)
Weinblatt et al. (2012)	response or intolerance to DMARD (MTX, LEF, SSZ, chloroquine or HCQ, AZA, and/or gold).	tender and $\geq 4$ swollen joints (28-joint count) and either $\geq 10$ mg/L CRP or $\geq 28$ mm per hour ESR (Wester-gren method) at screening.	mg QOW (n = 851)									
Secondary report: Pope et al. (2015)	Patients were excluded who received treatment either with >2 TNF inhibitors, RTX or ABA. 21% had discontinued previous anti- TNF inhibitors for efficacy reasons and 16% for non-efficacy reasons.		MTX QW (n = 212)	No	Unclear <sup>a</sup>	NR	20.30	53.90 (12.70)	137/212 (76.50)	NR	NR	DAS28 -CRP = 5.70 (0.90)
US and Canada  12 weeks												DAS28 -ESR = 6.40 (0.90)
<b>REFLEX</b>	Patients had an inadequate	Active RA defined as $\geq 8$	MTX 10-25 mg	No	No	NR	19.00	52.80 (12.60)	165/209 (79.00)	NR	NR	DAS28 c =



## Olumiant (baricitinib)

Trial ID;	Treatment		cDMARD				Age	Baseline Scores			
Country;	Details of/	(Number	Naive/				(Years)	RF Posi-	CDAI,	SDAI,	DAS,
Study	response to Prior	Details of Disease	Randomise	MTX	bDMAR	Comor	Mean	tive, n/N	Mean	Mean	Mean
Duration	Treatment	Severity/ Activity	d)	Naive	D Naive	bidities	Males, % (SD)	(%)	(SD)	(SD)	(SD)

dosage. 63%  
were taking GCS  
at baseline.

- Patient characteristics of RA-BEACON are listed in the clinical section of the HTA toolkit.
- Abbreviations: ABA = abatacept; ADA = adalimumab; AZA = azathioprine; BAR = baricitinib; bDMARD = biologic disease-modifying antirheumatic drug; BID = twice daily; CDAI = Clinical Disease Activity Index; cDMARD = conventional disease-modifying antirheumatic drug; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CRP = C-reactive protein; CZP = certolizumab pegol; DAS = Disease Activity Score; DAS28 = Disease Activity Score modified to include the 28 diarthrodial joint count; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; ESR = erythrocyte sedimentation rate; ETN = etanercept; GCS = glucocorticoid; GOL = golimumab; HCQ = hydroxychloroquine; hs-CRP = high-sensitivity C-reactive protein; ID = identification; IFX = infliximab; LEF = leflunomide; MTX = methotrexate; NR = not reported; NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug; PBO = placebo; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; QD = once daily; QOW = every other week; QW = once weekly; RA = rheumatoid arthritis; RF = rheumatoid factor; RTX = rituximab; SD = standard deviation; SDAI = Simplified Disease Activity Index; SJC = swollen joint count; SSZ = sulfasalazine; TCZ = tocilizumab; TJC = tender joint count; TNF = tumour necrosis factor; TOFA = tofacitinib; UK = United Kingdom; US = United States.
- <sup>a</sup> Some patients (> 20%) are bDMARDs experienced.
- <sup>b</sup> Number treated; number randomised not reported.
- <sup>c</sup> Does not report if ESR or CRP was used.

### Resumo das diferenças nas características basais das populações dos estudos

A Tabela 5 mostra um número selecionado de características basais das populações incluídas nos estudos incluídos na meta-análise.

A população incluída no estudo do tocilizumab parece apresentar doença mais severa, refletida na menor resposta ACR20 do grupo placebo, e maior número de doentes com tratamento prévio com três inibidores da TNF.

A maioria dos doentes recebeu tratamento com um agente biológico em associação com metotrexato. Contudo, nos estudos RA BEACON, ATTAIN e GO-AFTER receberam metotrexato 82,5%; 75,6%; e 67% dos doentes, respetivamente.

**Tabela 5: Características basais das populações incluídas nos estudos incluídos na meta-análise em rede**

	Baricitinib 4 mg RA BEACON	Rituximab REFLEX	Tocilizumab RADIATE	Abataceptp ATTAIN
Previamente Tx com 3 anti-TNF	10%	9%	18%	---
Resposta ACR20 placebo	27%	18%	10%	19,5%
Metotrexato durante o estudo	82,5%	100%	100%	75,6%
Medicados com corticóides	53,6	65%	52%	70,2%
Nº articulações dolorosas	30/68	34/68	32	31/68
Nº articulações inchadas	18/66	23/66	19	22/66

**\*Avaliada aos 3 meses**

### Outcome incluídos

A empresa não incluiu na análise *outcomes* de segurança argumentando que a maioria dos estudos permitiu o uso de tratamento de resgate no braço controlo se não se observou uma resposta ACR20, e que, uma vez que os doentes do braço controlo mudaram para o tratamento ativo, já não existia um comparador comum para a rede. Assim, só *endpoints* medidos antes da terapêutica de resgate podiam ser incluídos, sendo que a maior parte dos estudos descreve apenas os *outcomes* de segurança para a totalidade do estudo e não para datas intermédias. A empresa argumenta que as taxas de descontinuação de tratamento por eventos adversos embora não pudessem ser analisadas

## Olumiant (baricitinib)

separadamente pelos motivos referidos anteriormente, já estão incluídas na análise uma vez que a maioria dos estudos imputou as descontinuações como uma não resposta ACR.

Na verdade, os estudos RA BEACON (baricitinib), REFLEX (rituximab), BREVACTA (tocilizumab), RADIATE (tocilizumab), e GO-AFTER (golimumab), os doentes sem resposta adequada receberam terapêutica de resgate entre as semanas 12 e 16, pelo que as análises de segurança das comparações entre estes fármacos não dariam resultados credíveis.

### *Resultados de eficácia*

#### *Comparações indiretas entre baricitinib e comparadores de interesse*

A revisão sistemática da literatura identificou oito estudos que foram incluídos na avaliação: um estudo de baricitinib (RA BEACON), um estudo de rituximab (REFLEX), dois estudos de tocilizumab (BREVACTA e RADIATE, um estudo de golimumab (GO-AFTER), um estudo de abatacept (ATTAIN), um estudo de certolizumab pegol (REALISTIC), e um estudo de tofacitinib (ORAL STEP). De salientar, que a população incluída nos estudos GO-AFTER e REALISTIC não coincidia com a população de interesse.

As redes de evidência para os *outcomes* de eficácia ACR (melhoria de 20%, 50%, e 70%) e qualidade de vida (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI), são apresentadas abaixo.

Figura 2: Rede de evidência para resposta ACR20 na semana 24

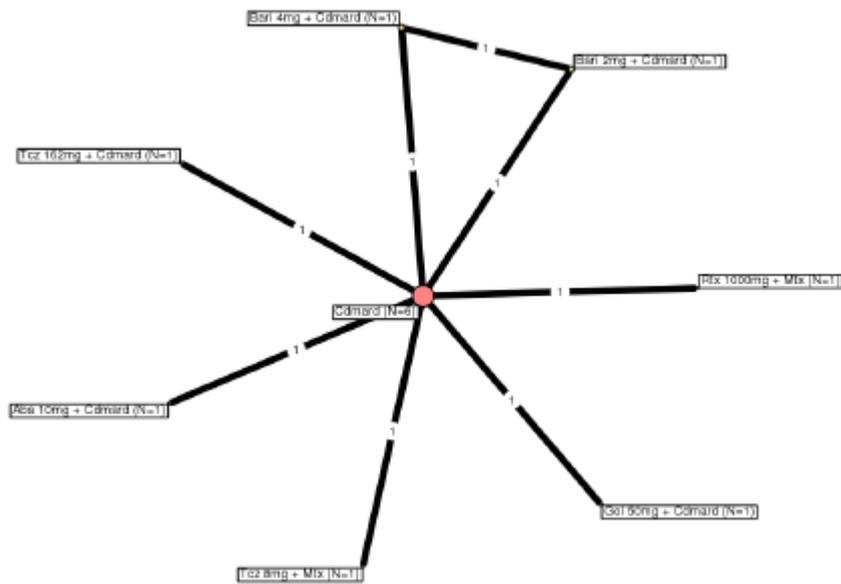
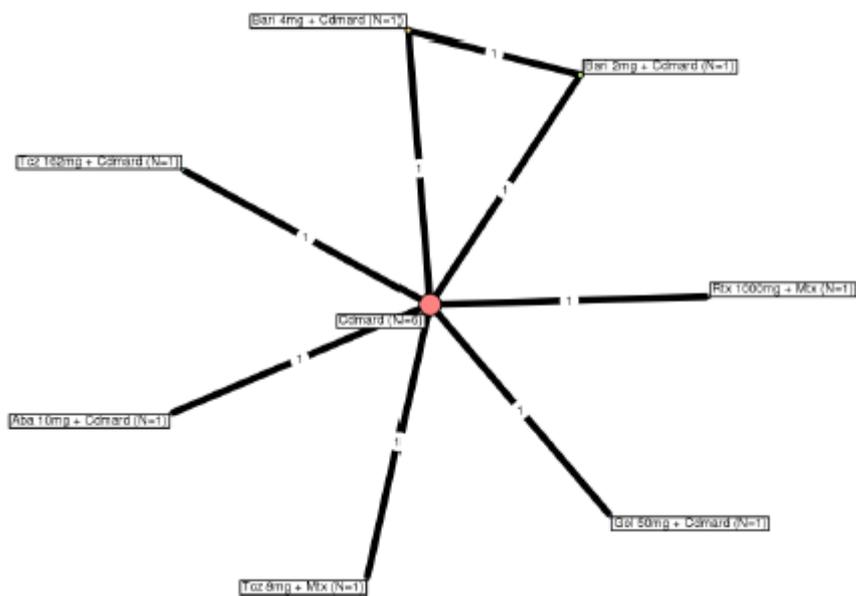


Figura 3: Rede de evidência para resposta ACR50 na semana 24



Olumiant (baricitinib)

Figura 4: Rede de evidência para resposta ACR70 na semana 24

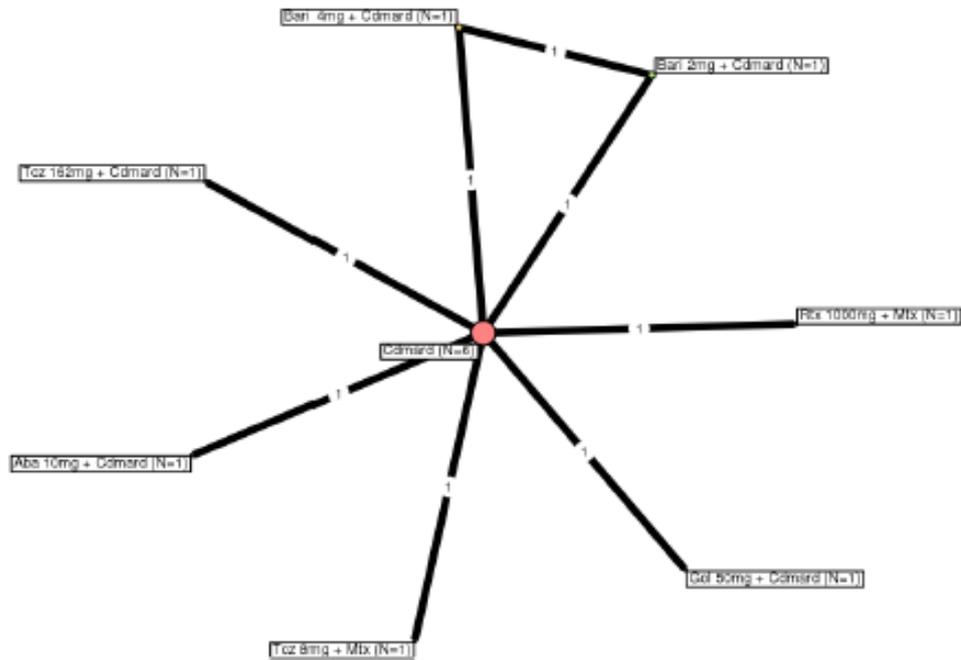
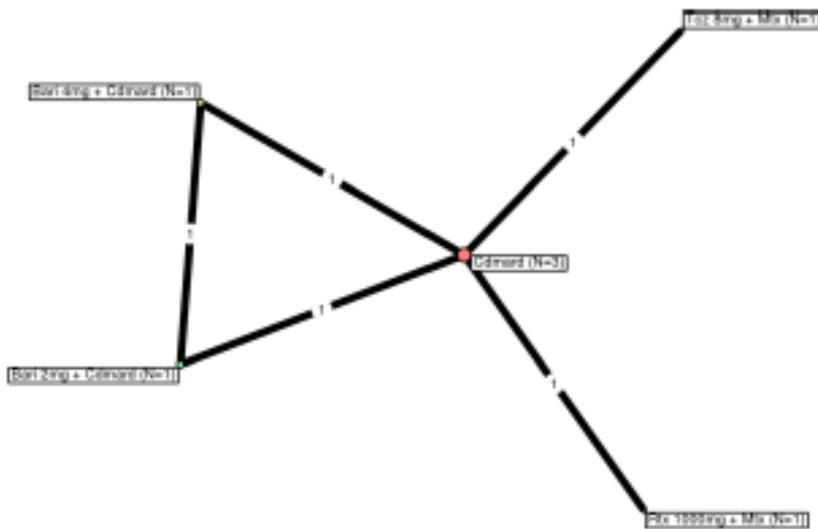


Figura 5: Rede de evidência para resposta HAQ-DI na semana 24



### **Comparação entre baricitinib 2 mg ou 4 mg e rituximab**

A comparação entre baricitinib 2 mg ou 4 mg e rituximab incluiu dois estudos (RA BEACON e REFLEX).

**Desenho do estudo:** não existiam diferenças significativas no desenho de estudo entre os dois estudos. No estudo REFLEX o rituximab foi administrado em associação com metotrexato, enquanto no estudo RA BEACON os doentes mantinham os DMARDs convencionais com que estavam medicados à data de entrada no estudo. No estudo RA BEACON os doentes com resposta inadequada receberam terapêutica de resgate entre a semana 16 e a semana 24, e no estudo REFLEX a terapêutica de resgate foi também administrada entre a semana 16 e a semana 24. À data da avaliação (semana 24), os doentes com resposta inadequada nos grupos de terapêutica ativa recebiam terapêutica de resgate tanto no estudo RA BEACON (baricitinib 4 mg) como no estudo REFLEX (terapia padrão).

**Crítérios de inclusão/exclusão:** observaram-se pequenas diferenças nos critérios de inclusão/exclusão entre os dois estudos. No estudo RA BEACON os doentes tinham de apresentar artrite reumatoide ativa com pelo menos 6/68 articulações dolorosas, e 8 /66 articulações inchadas, e uma proteína C reativa igual ou superior a 3 mg por litro. No estudo REFLEX os doentes tinham de apresentar artrite reumatoide ativa com pelo menos 8/68 articulações dolorosas, 8/66 articulações inchadas, e uma proteína C reativa igual ou superior a 1,5 mg/dL. No estudo RA BEACON o valor de proteína C reativa corresponde ao limite superior da normalidade no laboratório utilizado, enquanto no estudo REFLEX não existe essa informação. Não é provável que estas diferenças sejam relevantes e que possam influenciar os resultados.

**Definições de *outcomes*:** os *outcomes* selecionados incluíram *outcomes* de eficácia ACR (melhoria de 20%, 50%, e 70%) e qualidade de vida (Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)). Não se observaram diferenças entre estudos na definição dos *outcomes*.

**Características basais dos doentes:** a idade média dos doentes tratados com baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg, e rituximab eram, respetivamente, de 56, 55, e 52 anos. O número de articulações inchadas nos doentes tratados com baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg, e rituximab eram, respetivamente, de 16/ 66 (24,2%), 19/66 (28,8%), e 23/66 (34,8%). O número de articulações dolorosas nos doentes tratados com baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg, e rituximab eram, respetivamente, de 28/ 68 (41,2%), 31/68 (45,6%), e 33,9/68 (49,9%). A pontuação média do HAQ-DI (que mede a incapacidade) nos doentes tratados com baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg, e rituximab eram, respetivamente, de 1,74; 1,71; e 1,9.

## Olumiant (baricitinib)

**Eficácia:** Em relação ao *outcome* resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 4 mg e rituximab 1000 mg + metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa favorecendo rituximab (*odds ratio* 1,88; IC95% 1,03 a 3,45). Em relação ao *outcome* resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 2 mg e rituximab 1000 mg mais metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa favorecendo rituximab (*odds ratio* 1,99; IC95% 1,09 a 3,68). Em relação ao *outcome* resposta ACR50 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 4 mg e rituximab 1000 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 2,14; IC95% 0,92 a 5,23). Em relação ao *outcome* resposta ACR50 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 2 mg e rituximab 1000 mg mais metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa favorecendo rituximab (*odds ratio* 2,98; IC95% 1,27 a 7,41). Em relação ao *outcome* resposta ACR70 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 4 mg e rituximab 1000 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 1,00; IC95% 0,39 a 5,31). Em relação ao *outcome* resposta ACR70 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 2 mg e rituximab 1000 mg mais metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 1,36; IC95% 0,51 a 7,28). Em relação ao *outcome* resposta HAQ-DI na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 4 mg e rituximab 1000 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* -0,09; IC95% -0,23 a 0,05). Em relação ao *outcome* resposta HAQ-DI na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 2 mg e rituximab 1000 mg mais metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* -0,15; IC95% -0,29 a 0,00).

### **Comparação entre baricitinib 2 mg ou 4 mg e tocilizumab**

A comparação entre baricitinib 2 mg ou 4 mg e tocilizumab incluiu três estudos (RA BEACON, BREVACTA e RADIATE). Contudo, dos estudos com tocilizumab só o estudo RADIATE utilizou o regime/dose aprovado. Por esse motivo apenas se apresentam os dados de comparação entre RA BEACON e RADIATE.

**Desenho do estudo:** não existiam diferenças significativas no desenho de estudo entre os dois estudos. No estudo RADIATE o tocilizumab foi administrado em associação com metotrexato, enquanto no estudo RA BEACON os doentes mantinham os DMARDs convencionais com que estavam medicados à data de entrada no estudo. Durante o estudo, 82,5% dos doentes estiveram medicados com metotrexato. No estudo RA BEACON os doentes com resposta inadequada receberam terapêutica de resgate entre a semana 16 e a semana 24, e no estudo RADIATE a terapêutica de resgate foi também administrada entre a semana 16 e a semana 24. À data da avaliação (semana 24), os doentes com resposta inadequada nos grupos de terapêutica ativa recebiam terapêutica de resgate tanto no estudo RA BEACON (baricitinib 4 mg) como no estudo RADIATE (tocilizumab 8 mg).

**Crítérios de inclusão/exclusão:** não se observaram diferenças significativas nos critérios de inclusão/exclusão entre os dois estudos. No estudo RA BEACON os doentes tinham de apresentar artrite reumatoide ativa com pelo menos 6/68 articulações dolorosas, e 8/66 articulações inchadas, e uma proteína C reativa igual ou superior a 3 mg por litro. No estudo RADIATE os doentes tinham de apresentar artrite reumatoide ativa com pelo menos 6/68 articulações dolorosas, 8/66 articulações inchadas, e uma proteína C reativa superior a 1,0 mg/dL. No estudo RA BEACON o valor de proteína C reativa corresponde ao limite superior da normalidade no laboratório utilizado, enquanto no estudo REFLEX não existe essa informação. Não é provável que estas diferenças sejam relevantes e que possam influenciar os resultados.

**Definições de *outcomes*:** os *outcomes* selecionados incluíram *outcomes* de eficácia ACR (melhoria de 20%, 50%, e 70%) e qualidade de vida (Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)). Não se observaram diferenças entre estudos na definição dos *outcomes*.

**Características basais dos doentes:** a idade média dos doentes tratados com baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg, tocilizumab 4 mg, e tocilizumab 8 mg eram, respetivamente, de 56, 55, 50,9 e 53,9 anos. O número de articulações inchadas nos doentes tratados com baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg, tocilizumab 8 mg e tocilizumab 4 mg eram, respetivamente, de 16/ 66 (24,2%), 19/66 (28,8%), 20/66 (30,3%) e 19/66 (28,8%). O número de articulações dolorosas nos doentes tratados com baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg, tocilizumab 8 mg e tocilizumab 4 mg eram, respetivamente, de 28/ 68 (41,2%), 31/68 (45,6%), 32/68 (47,1%) e 31/68 (45,6%). A pontuação média do HAQ-DI (que mede a

## Olumiant (baricitinib)

incapacidade) nos doentes tratados com baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg, tocilizumab 8 mg e tocilizumab 4 mg eram, respetivamente, de 1,74; 1,71; 1,7; e 1,7.

**Eficácia:** A dose de tocilizumab aprovada é de 8 mg/Kg em infusão endovenosa de 4 em 4 semanas. Por este motivo, as comparações com 4 mg/Kg não serão consideradas. Em relação ao *outcome* resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 4 mg e tocilizumab 8 mg + metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa favorecendo tocilizumab (*odds ratio* 2,96; IC<sub>95%</sub> 1,33 a 6,46). Em relação ao *outcome* resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 2 mg e tocilizumab 8 mg mais metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa favorecendo tocilizumab (*odds ratio* 3,15; IC<sub>95%</sub> 1,40 a 6,91). Em relação ao *outcome* resposta ACR50 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 4 mg e tocilizumab 8 mg + metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa favorecendo tocilizumab (*odds ratio* 2,82; IC<sub>95%</sub> 1,06 a 8,09). Em relação ao *outcome* resposta ACR50 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 2 mg e tocilizumab 8 mg mais metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa favorecendo tocilizumab (*odds ratio* 3,95; IC<sub>95%</sub> 1,49 a 11,38). Em relação ao *outcome* resposta ACR70 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 4 mg e tocilizumab 8 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 0,98; IC<sub>95%</sub> 0,37 a 4,79). Em relação ao *outcome* resposta ACR70 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 2 mg e tocilizumab 8 mg mais metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 1,32; IC<sub>95%</sub> 0,48 a 6,58). Em relação ao *outcome* resposta HAQ-DI na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 4 mg e tocilizumab 8 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* -0,06; IC<sub>95%</sub> -0,17 a 0,05). Em relação ao *outcome* resposta HAQ-DI na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 2 mg e tocilizumab 8 mg mais metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* -0,12; IC<sub>95%</sub> -0,23 a 0,00).

### **Comparação entre baricitinib 2 mg ou 4 mg e abatacept**

A comparação entre baricitinib 2 mg ou 4 mg e abatacept incluiu dois estudos (RA BEACON, e ATTAIN).

**Desenho do estudo:** não existiam diferenças significativas no desenho de estudo entre os dois estudos. No estudo ATTAIN o abatacept foi administrado em associação com um DMARD oral (75,6% estavam medicados com metotrexato), enquanto no estudo RA BEACON os doentes mantinham os DMARDs convencionais com que estavam medicados à data de entrada no estudo (82,5% dos

doentes estiveram medicados com metotrexato). No estudo RA BEACON os doentes com resposta inadequada receberam terapêutica de resgate (24%) entre a semana 16 e a semana 24, mas no estudo ATTAIN não era permitido terapêutica de resgate.

**Crítérios de inclusão/exclusão:** observaram algumas diferenças nos critérios de inclusão/exclusão entre os dois estudos. No estudo RA BEACON os doentes tinham de apresentar artrite reumatoide ativa, com resposta inadequada a pelo menos um agente anti TNF após 3 meses de tratamento ou intolerância (avaliada pelo investigador) a esse tratamento, tinham de ter recebido de forma regular um cDMARD ao longo de 12 semanas, e apresentarem pelo menos 6/68 articulações dolorosas, e 8/66 articulações inchadas, e uma proteína C reativa igual ou superior a 3 mg por litro (limite superior do normal). No estudo ATTAIN os doentes tinham de apresentar artrite reumatoide ativa há pelo menos um ano, com resposta inadequada ao tratamento anti-TNF (etanercept, infliximab ou ambos) após pelo menos três meses de tratamento, e os doentes tinham de apresentar pelo menos 12 articulações dolorosas, 10 articulações inchadas, e uma proteína C reativa igual ou superior a 1,0 mg/dL (limite superior da normalidade 0,5 mg/dL). No estudo RA BEACON o valor de proteína C reativa corresponde ao limite superior da normalidade no laboratório utilizado, enquanto no estudo ATTAIN corresponde a duas vezes o limite superior do normal. A importância destas diferenças é incerta.

**Definições de *outcomes*:** os *outcomes* selecionados incluíram *outcomes* de eficácia ACR (melhoria de 20%, 50%, e 70%) e qualidade de vida (Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)). Não se observaram diferenças entre estudos na definição dos *outcomes*.

**Características basais dos doentes:** a idade média dos doentes tratados com baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg, e abatacept 10 mg eram, respetivamente, de 56, 55 e 53,4 anos. O número de articulações inchadas nos doentes tratados com baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg, e abatacept 10 mg eram, respetivamente, de 16/66 (24,2%), 19/66 (28,8%) e 22/66 (33,3%). O número de articulações dolorosas nos doentes tratados com baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg, e abatacept 10 mg eram, respetivamente, de 28/68 (41,2%), 31/68 (45,6%), e 31/68 (45,6%). A pontuação média do HAQ-DI (que mede a incapacidade) nos doentes tratados com baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg, e abatacept 10 mg eram, respetivamente, de 1,74; 1,71 e 1,8.

**Eficácia:** Em relação ao *outcome* resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 4 mg e abatacept 10 mg + cDMARD não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 1,69; IC<sub>95%</sub> 0,91 a 3,23). Em relação ao *outcome* resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 2 mg e abatacept 10 mg mais cDMARD não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 1,80; IC<sub>95%</sub> 0,97 a 3,44). Em relação ao *outcome*

## Olumiant (baricitinib)

resposta ACR50 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 4 mg e abatacept 10 mg mais cDMARD não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 1,76; IC95% 0,66 a 5,30). Em relação ao *outcome* resposta ACR50 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 2 mg e abatacept 10 mg mais cDMARD não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 2,46; IC95% 0,92 a 7,46). Em relação ao *outcome* resposta ACR70 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 4 mg e abatacept 10 mg mais cDMARD não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 0,73; IC95% 0,27 a 3,46). Em relação ao *outcome* resposta ACR70 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 2 mg e abatacept 10 mg mais cDMARD não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 0,99; IC95% 0,36 a 4,73).

O resumo dos resultados de eficácia é apresentado na Tabela 6.

**Tabela 6: Resumo dos resultados de eficácia avaliados na semana 24**

	ACR20	ACR50	ACR70	HAQ-DI
Bari 4mg vs RTX	1,88 (1,03 a 3,45)	2,14 (0,92 a 5,23)	1,00 (0,39 a 5,31)	-0,09 (-0,23 a 0,05)
Bari 2 mg vs RTX	1,99 (1,09 a 3,68)	2,98 (1,27 a 7,41)	1,36 (0,51 a 7,28)	-0,15 (-0,29 a 0,00)
Bari 4 mg vs TCZ	2,96 (1,33 a 6,46)	2,82 (1,06 a 8,09)	0,98 (0,37 a 4,79)	-0,06 (-0,17 a 0,05)
Bari 2 mg vs TCZ	3,15 (1,40 a 6,91)	3,95 (1,49 a 11,38)	1,32 (0,48 a 6,58)	-0,12 (-0,23 a 0,00)
Bari 4 mg vs ABA	1,69 (0,91 a 3,23)	1,76 (0,66 a 5,30)	0,73 (0,27 a 3,46)	-----
Bari 2 mg vs ABA	1,80 (0,97 a 3,44)	2,46 (0,92 a 7,46)	0,99 (0,36 a 4,73)	-----

Assinalado: diferença com significado estatístico favorecendo o comparador

Bari- baricitinib; RTX- rituximab; TCZ- tocilizumab; ABA- abatacept

Estimativas são *odds ratio* (intervalos credíveis 95%)

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do baricitinib foi depois analisado para cada *outcome*.

### *Comparação baricitinib vs rituximab*

#### *Melhoria da artrite (resposta ACR20, ACR 50, ACR70)*

Existe sugestão de que o rituximab 1000 mg tem benefício adicional em comparação com baricitinib 2 mg e 4 mg em relação ao *outcome* ACR20, não se tendo observado diferença com significado estatístico entre tratamentos em relação ao *outcome* ACR70.

Em relação ao *outcome* resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 4 mg e rituximab 1000 mg + metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa favorecendo rituximab (odds ratio 1,88; ICr95% 1,03 a 3,45). Em relação ao *outcome* resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 2 mg e rituximab 1000 mg mais metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa favorecendo rituximab (odds ratio 1,99; ICr95% 1,09 a 3,68). Em relação ao *outcome* resposta ACR50 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 4 mg e rituximab 1000 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (odds ratio 2,14; ICr95% 0,92 a 5,23). Em relação ao *outcome* resposta ACR50 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 2 mg e rituximab 1000 mg mais metotrexato mostrou uma diferença estatisticamente significativa favorecendo rituximab (odds ratio 2,98; ICr95% 1,27 a 7,41). Em relação ao *outcome* resposta ACR70 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 4 mg e rituximab 1000 mg + metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (odds ratio 1,00; ICr95% 0,39 a 5,31). Em relação ao *outcome* resposta ACR70 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 2 mg e rituximab 1000 mg mais metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (odds ratio 1,36; ICr95% 0,51 a 7,28).

#### *Remissão clínica*

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* remissão clínica para nenhuma das comparações (baricitinib vs outros DMARDs biológicos).

## Olumiant (baricitinib)

### *Melhoria da função clinicamente significativa ( $\Delta$ HAQ $\geq$ 0.22)*

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* melhoria da função clinicamente significativa.

### *Qualidade de vida por escala validada*

A pontuação *Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI), avalia a auto-percepção do doente do grau de dificuldade (0 [sem dificuldade], 1 [com alguma dificuldade], 2 [com muita dificuldade], and 3 [incapaz de fazer]) de se vestir, arranjar-se, levantar-se, comer, andar, higiene, alcançar, pegar, e executar tarefas diárias. Foram calculadas as pontuações médias para cada área funcional para calcular a pontuação HAQ-DI, que variaram entre 0 (sem incapacidade) e 3 (pior incapacidade). Uma diminuição da pontuação indica uma melhoria.

Numa comparação indireta (meta-análise em rede), e avaliado na semana 24, o baricitinib 2 mg ou 4 mg não mostrou diferenças estatisticamente significativas em relação com os outros DMARD biológicos (rituximab e tocilizumab), em relação ao *outcome* HAQ-DI. O baricitinib 4 mg por dia associado a cDMARDs foi comparável a rituximab 1000 mg associado a metotrexato (*odds ratio* - 0,09; IC<sub>95%</sub> -0,23 a 0,05), e a tocilizumb associado a metotrexato (*odds ratio* -0,06; IC<sub>95%</sub> -0,17 a 0,05).

### *Eventos adversos*

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* eventos adversos para nenhuma das comparações (baricitinib vs outros DMARDs biológicos).

### *Eventos adversos graves*

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* eventos adversos graves para nenhuma das comparações (baricitinib vs outros DMARDs biológicos).

### *Interrupção do tratamento por eventos adversos*

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* interrupção de tratamento por eventos adversos para nenhuma das comparações (baricitinib vs outros DMARDs biológicos).

## Olumiant (baricitinib)

### *Eventos cardiovasculares*

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* eventos cardiovasculares para nenhuma das comparações (baricitinib vs outros DMARDs biológicos).

### *Infeções oportunistas*

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* infecções oportunistas para nenhuma das comparações (baricitinib vs outros DMARDs biológicos).

### *Mortalidade*

Observou-se uma morte no estudo com baricitinib e não se observaram mortes no estudo com rituximab.

### *Comparação baricitinib vs tocilizumab*

#### *Melhoria da artrite (resposta ACR20, ACR 50, ACR70)*

Existe sugestão de que tocilizumab 8 mg tem benefício adicional em comparação com baricitinib 2 mg e 4 mg em relação ao *outcome* ACR20, não se tendo observado diferença com significado estatístico entre tratamentos em relação ao *outcome* ACR70.

Em relação ao *outcome* resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 4 mg e abatacept 10 mg + cDMARD não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 1,69; IC95% 0,91 a 3,23). Em relação ao *outcome* resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 2 mg e abatacept 10 mg mais cDMARD não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 1,80; IC95% 0,97 a 3,44). Em relação ao *outcome* resposta ACR50 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 4 mg e abatacept 10 mg mais cDMARD não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 1,76; IC95% 0,66 a 5,30). Em relação ao *outcome* resposta ACR50 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 2 mg e abatacept 10 mg mais cDMARD não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 2,46; IC95% 0,92 a 7,46). Em relação ao *outcome* resposta ACR70 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 4 mg e abatacept 10 mg mais cDMARD não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 0,73; IC95% 0,27 a 3,46). Em relação ao *outcome* resposta

## Olumiant (baricitinib)

ACR70 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 2 mg e abatacept 10 mg mais cDMARD não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 0,99; IC<sub>95%</sub> 0,36 a 4,73).

### *Remissão clínica*

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* remissão clínica para a comparação baricitinib vs tocilizumab.

### *Melhoria da função clinicamente significativa ( $\Delta$ HAQ $\geq$ 0.22)*

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* melhoria da função clinicamente significativa para a comparação baricitinib vs tocilizumab.

### *Qualidade de vida por escala validada*

A pontuação *Health Assessment Questionnaire – Disability Index* (HAQ-DI), avalia a auto-percepção do doente do grau de dificuldade (0 [sem dificuldade], 1 [com alguma dificuldade], 2 [com muita dificuldade], and 3 [incapaz de fazer]) de se vestir, arranjar-se, levantar-se, comer, andar, higiene, alcançar, pegar, e executar tarefas diárias. Foram calculadas as pontuações médias para cada área funcional para calcular a pontuação HAQ-DI, que variaram entre 0 (sem incapacidade) e 3 (pior incapacidade). Uma diminuição da pontuação indica uma melhoria.

Em relação ao *outcome* resposta HAQ-DI na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 2 mg e tocilizumab 8 mg mais metotrexato não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* -0,12; IC<sub>95%</sub> -0,23 a 0,00).

### *Eventos adversos*

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* eventos adversos para a comparação baricitinib vs tocilizumab.

### *Eventos adversos graves*

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* eventos adversos graves para a comparação baricitinib vs tocilizumab.

## Olumiant (baricitinib)

### *Interrupção do tratamento por eventos adversos*

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* interrupção do tratamento por eventos adversos para a comparação baricitinib vs tocilizumab.

### *Eventos cardiovasculares*

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* eventos cardiovasculares para a comparação baricitinib vs tocilizumab.

### *Infeções oportunistas*

Não foi submetida evidência comparativa em relação ao *outcome* infecções oportunistas para a comparação baricitinib vs tocilizumab.

### *Mortalidade*

Observou-se uma morte no estudo com baricitinib e não se observaram mortes no estudo com tocilizumab.

### *Comparação baricitinib vs abatacept*

#### *Melhoria da artrite (resposta ACR20, ACR 50, ACR70)*

Não se observaram diferenças com significado estatístico entre tratamentos em relação aos *outcomes* ACR20, ACR50 e ACR70.

Em relação ao *outcome* resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 4 mg e abatacept 10 mg + cDMARD não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 1,69; ICr95% 0,91 a 3,23). Em relação ao *outcome* resposta ACR20 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 2 mg e abatacept 10 mg mais cDMARD não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 1,80; ICr95% 0,97 a 3,44). Em relação ao *outcome* resposta ACR50 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 4 mg e abatacept 10 mg mais cDMARD não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 1,76; ICr95% 0,66 a 5,30). Em relação ao *outcome* resposta ACR50 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 2 mg e

## Olumiant (baricitinib)

abatacept 10 mg mais cDMARD não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 2,46; IC95% 0,92 a 7,46). Em relação ao *outcome* resposta ACR70 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 4 mg e abatacept 10 mg mais cDMARD não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 0,73; IC95% 0,27 a 3,46). Em relação ao *outcome* resposta ACR70 na semana 24, a comparação indireta entre baricitinib 2 mg e abatacept 10 mg mais cDMARD não mostrou uma diferença estatisticamente significativa (*odds ratio* 0,99; IC95% 0,36 a 4,73).

### *Outros outcomes*

Em relação à comparação baricitinib vs abatacept, não foi submetida evidência comparativa em relação aos *outcomes* remissão clínica, melhoria da função clinicamente significativa ( $\Delta$ HAQ $\geq$ 0.22), qualidade de vida por escala validada, eventos adversos, eventos adversos graves, interrupção do tratamento por eventos adversos, eventos cardiovasculares, infecções oportunistas, ou mortalidade.

## 7. Qualidade da evidência submetida

A Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como baixa para todos os *outcomes*. A qualidade global da evidência foi classificada como baixa (Anexos. Tabela XXX). Esta classificação significa baixa certeza de resultados. A nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

### *Comparação baricitinib vs rituximab*

A comparação baricitinib vs rituximab inclui dois estudos (RA BEACON e REFLEX).

### *Outcome: ACR20, ACR50, ACR70*

**Qualidade da evidência para o *outcome* ACR:** a qualidade da evidência para o *outcome* ACR foi considerada baixa.

## Olumiant (baricitinib)

### Risco de viés

#### Alocação oculta

RA BEACON - estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 527 doentes, com artrite reumatoide moderada a grave, que foram aleatorizados através de um sistema central de web / voz, na relação de 1:1:1 para receberem baricitinib 2 ou 4 mg ou placebo. Assim, a alocação foi adequadamente oculta, pelo que o risco de viés foi considerado baixo.

REFLEX - estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 520 doentes, com artrite reumatoide moderada a grave, que foram aleatorizados na relação de 3:2 para receberem rituximab ou placebo. O relatório publicado não dá qualquer informação sobre o método de alocação dos doentes aos braços de tratamento. Assim, foi considerado não claro se a alocação foi adequadamente oculta, mas considerou-se provável que tenha sido adequada.

Comparação: tendo em conta a informação dos dois estudos em comparação, foi considerado que o risco de viés associado a alocação oculta não era importante e, por consequência, foi decidido não diminuir a qualidade da evidência da comparação por este motivo.

#### Ocultação

RA BEACON - estudo em dupla ocultação, em que baricitinib e placebo eram idênticos em aspeto, gosto e cheiro. Não ocorreu desocultação até à data do encerramento da base de dados. Assim o risco de viés foi considerado baixo.

REFLEX - estudo em dupla ocultação. O relatório publicado não dá qualquer informação sobre o método de ocultação. Assim, foi considerado não claro se a ocultação foi adequada.

Comparação: tendo em conta a informação dos dois estudos em comparação, foi considerado que o risco de viés associado a falta de ocultação não era importante e, por consequência, foi decidido não diminuir a qualidade da evidência da comparação por este motivo.

#### Dados de *outcome* incompletos

RA BEACON – Foram incluídos nas análises de eficácia todos os doentes que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. Dos 176 doentes que foram alocados a placebo, 120 doentes (68%) não receberam terapia de salvamento e, destes, 89 doentes (74%)

## Olumiant (baricitinib)

completaram o estudo; 56 doentes (32%) receberam terapia de salvamento e, destes, 55 doentes (98%) completaram o estudo. Dos 174 doentes alocados a baricitinib 2 mg, 136 doentes (78%) não receberam terapia de salvamento e, destes, 119 doentes (88%) completaram o estudo; 38 doentes (22%) receberam terapia de salvamento e, destes, 119 (88%) completaram o estudo. Dos 177 doentes alocados a baricitinib 2 mg, 144 doentes (81%) não receberam terapia de salvamento e, destes, 126 doentes (88%) completaram o estudo; 33 doentes (19%) receberam terapia de salvamento e, destes, 32 doentes (97%) completaram o estudo. Assim, a larga maioria dos doentes completaram o estudo mas uma elevada proporção de doentes não terminou o estudo com o medicamento a que foi inicialmente alocado: 31,3% no grupo placebo, 21,8% no grupo baricitinib 2 mg, e 18,1% no grupo baricitinib 4 mg. Foi adotada uma posição conservadora, e os doentes que receberam terapêutica de resgate foram considerados na população de eficácia como não respondedores. Assim, foi considerado que o risco de viés associado a dados de *outcome* incompletos era elevado.

REFLEX - Foram incluídos nas análises de eficácia todos os doentes que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. Dos 209 doentes que foram alocados a placebo, 80 doentes necessitaram de terapia de salvamento e 112 doentes (53,6%) completaram o estudo. Não existe informação sobre a percentagem de doentes com e sem terapia de salvamento que completaram o estudo. Dos 311 doentes que foram alocados a rituximab, 1 doente necessitou de terapia de salvamento e 254 doentes (81,7%) completaram o estudo. Os doentes que receberam terapêutica de resgate foram considerados como não respondedores. Assim, foi considerado que o risco de viés associado a dados de *outcome* incompletos era elevado.

Comparação: tendo em conta a informação dos dois estudos em comparação, foi considerado que o risco de viés associado a dados de *outcome* incompletos era importante e, por consequência, foi decidido diminuir a qualidade da evidência da comparação em um nível por este motivo.

### Reporte seletivo de *outcomes*

RA BEACON – o protocolo de estudo estava disponível e foram reportados resultados de todos os *outcomes* especificados no protocolo. Assim, o risco de viés por reporte seletivo de *outcomes* foi considerado baixo.

REFLEX – o protocolo de estudo não estava disponível mas todos os *outcomes* esperados foram reportados no relatório publicado. Assim, o risco de viés por reporte seletivo de *outcomes* foi considerado baixo.

## Olumiant (baricitinib)

Comparação: tendo em conta a informação dos dois estudos em comparação, foi considerado que o risco de viés associado a reporte seletivo de *outcomes* era baixo e, por consequência, foi decidido não diminuir a qualidade da evidência da comparação por este motivo.

### Outras limitações

RA BEACON – este estudo não apresentava outras limitações que pudessem aumentar o risco de viés.

REFLEX – este estudo não apresentava outras limitações que pudessem aumentar o risco de viés.

Comparação: tendo em conta a informação dos dois estudos em comparação, foi considerado que o risco de viés associado a outras limitações era baixo e, por consequência, foi decidido não diminuir a qualidade da evidência da comparação por este motivo.

### **Imprecisão**

A metodologia GRADE recomenda o uso combinado dos intervalos de confiança 95% da estimativa do efeito de tratamento e o cálculo da “dimensão ótima da informação” para determinar a existência de imprecisão. Em relação aos *outcomes* ACR não existem preocupações especiais em relação ao tamanho da amostra, mas as estimativas de efeito de tratamento apresentaram intervalos de confiança muito largos. Assim, foi decidido reduzir a qualidade da evidência em um nível por imprecisão.

### **Inconsistência**

Esta comparação (indireta) inclui apenas dois estudos pelo que este critério não é aplicável.

### **Comparação indireta (indirectness)**

A estimativa do efeito do tratamento no ACR é o resultado de uma comparação indireta ancorada. Não se observaram problemas em relação à comparabilidade das populações ou das definições de *outcomes*. Assim, foi decidido não reduzir a qualidade da evidência por comparação indireta.

## Olumiant (baricitinib)

### *Outcome: HAQ-DI*

**Qualidade da evidência para o outcome HAQ-DI:** a qualidade da evidência para o outcome ACR foi considerada baixa.

A avaliação da qualidade da evidência para este outcome é sobreponível à do outcome ACR. Para detalhes ver *outcome* ACR20, ACR50, ACR70.

### *Comparação baricitinib vs tocilizumab*

A comparação baricitinib vs tocilizumab inclui dois estudos (RA BEACON e RADIATE).

### *Outcome: ACR20, ACR50, ACR70*

**Qualidade da evidência para o *outcome* ACR:** a qualidade da evidência para o outcome ACR foi considerada baixa.

### **Risco de viés**

#### Alocação oculta

RA BEACON – como descrito anteriormente o risco de viés relacionado com alocação oculta não adequada foi considerado baixo.

RADIATE - estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 520 doentes, com artrite reumatoide moderada a grave, que foram aleatorizados para receberem tocilizumab ou placebo. O relatório publicado não dá qualquer informação sobre o método de alocação dos doentes aos braços de tratamento. Assim, foi considerado não claro se a alocação foi adequadamente oculta, mas considerou-se provável que tenha sido adequada.

Comparação: tendo em conta a informação dos dois estudos em comparação, foi considerado que o risco de viés associado a alocação oculta inadequada não era importante e, por consequência, foi decidido não diminuir a qualidade da evidência da comparação por este motivo.

## Olumiant (baricitinib)

### Ocultação

RA BEACON - como descrito anteriormente o risco de viés relacionado com ocultação não adequada foi considerado baixo.

RADIATE - estudo em dupla ocultação. O relatório publicado não dá qualquer informação sobre o método de ocultação. Assim, foi considerado não claro se a ocultação foi adequada.

Comparação: tendo em conta a informação dos dois estudos em comparação, foi considerado que o risco de viés associado a falta de ocultação não era importante e, por consequência, foi decidido não diminuir a qualidade da evidência da comparação por este motivo.

### Dados de *outcome* incompletos

RA BEACON – Como referido anteriormente o risco de viés associado a dados de *outcome* incompletos foi considerado elevado.

RADIATE - Foram incluídos nas análises de eficácia todos os doentes que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. Dos 160 doentes que foram alocados a placebo, 66 doentes necessitaram de terapia de salvamento e 127 doentes (79,4%) completaram o estudo, dos quais 63 receberam terapêutica de resgate. Assim, apenas completaram o estudo medicados com placebo 64 doentes (40%). Dos 175 doentes que foram alocados a tocilizumab 8 mg, 152 doentes (86,8%) completaram o estudo, dos quais 20 receberam terapêutica de resgate. Assim, apenas completaram o estudo medicados com placebo 132 doentes (75,4%). Os doentes que receberam terapêutica de resgate foram considerados como não respondedores. Assim, foi considerado que o risco de viés associado a dados de *outcome* incompletos era elevado.

Comparação: tendo em conta a informação dos dois estudos em comparação, foi considerado que o risco de viés associado a dados de *outcome* incompletos era importante e, por consequência, foi decidido diminuir a qualidade da evidência da comparação em um nível por este motivo.

### Reporte seletivo de *outcomes*

RA BEACON – como referido anteriormente o risco de viés por reporte seletivo de *outcomes* foi considerado baixo.

## Olumiant (baricitinib)

RADIATE – o protocolo de estudo não estava disponível mas todos os *outcomes* esperados foram reportados no relatório publicado. Assim, o risco de viés por reporte seletivo de *outcomes* foi considerado baixo.

Comparação: tendo em conta a informação dos dois estudos em comparação, foi considerado que o risco de viés associado a reporte seletivo de *outcomes* era baixo e, por consequência, foi decidido não diminuir a qualidade da evidência da comparação por este motivo.

### Outras limitações

RA BEACON – este estudo não apresentava outras limitações que pudessem aumentar o risco de viés.

RADIATE – este estudo não apresentava outras limitações que pudessem aumentar o risco de viés.

Comparação: tendo em conta a informação dos dois estudos em comparação, foi considerado que o risco de viés associado a outras limitações era baixo e, por consequência, foi decidido não diminuir a qualidade da evidência da comparação por este motivo.

### **Imprecisão**

Em relação aos *outcomes* ACR não existem preocupações especiais em relação ao tamanho da amostra, mas as estimativas de efeito de tratamento apresentaram intervalos de confiança muito largos. Assim, foi decidido reduzir a qualidade da evidência em um nível por imprecisão.

### **Inconsistência**

Esta comparação (indireta) inclui apenas dois estudos pelo que este critério não é aplicável.

### **Comparação indireta (indirectness)**

A estimativa do efeito do tratamento no ACR é o resultado de uma comparação indireta ancorada. Não se observaram problemas em relação à comparabilidade das populações ou das definições de *outcomes*. Assim, foi decidido não reduzir a qualidade da evidência por comparação indireta.

## Olumiant (baricitinib)

### *Outcome: HAQ-DI*

**Qualidade da evidência para o outcome HAQ-DI:** a qualidade da evidência para o outcome ACR foi considerada baixa.

A avaliação da qualidade da evidência para este *outcome* é sobreponível à do *outcome* ACR. Para detalhes ver *outcome* ACR20, ACR50, ACR70.

### *Comparação baricitinib vs abatacept*

A comparação baricitinib vs abatacept inclui dois estudos (RA BEACON e ATTAIN).

### *Outcome: ACR20, ACR50, ACR70*

**Qualidade da evidência para o outcome ACR:** a qualidade da evidência para o outcome ACR foi considerada baixa.

### **Risco de viés**

#### Alocação oculta

RA BEACON – como descrito anteriormente o risco de viés relacionado com alocação oculta não adequada foi considerado baixo.

ATTAIN - estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 520 doentes, com artrite reumatoide moderada a grave, que foram aleatorizados para receberem abatacept ou placebo. O relatório publicado refere a existência de um sistema de randomização central. Assim, foi considerado que o risco de viés resultante de alocação oculta inadequada era baixo.

Comparação: tendo em conta a informação dos dois estudos em comparação, foi considerado que o risco de viés associado a alocação oculta inadequada não era importante e, por consequência, foi decidido não diminuir a qualidade da evidência da comparação por este motivo.

#### Ocultação

RA BEACON - como descrito anteriormente o risco de viés relacionado com ocultação não adequada foi considerado baixo.

## Olumiant (baricitinib)

ATTAIN - estudo em dupla ocultação. O relatório publicado refere que a medicação foi administrada por via endovenosa de “modo oculto” por pessoal qualificado, e que todas as avaliações da resposta foram efetuadas de “modo oculto”. Contudo, não dá qualquer informação sobre o método de ocultação. Assim, foi considerado não claro se a ocultação foi adequada.

Comparação: tendo em conta a informação dos dois estudos em comparação, foi considerado que o risco de viés associado a falta de ocultação não era importante e, por consequência, foi decidido não diminuir a qualidade da evidência da comparação por este motivo.

### Dados de *outcome* incompletos

RA BEACON – Como referido anteriormente o risco de viés associado a dados de *outcome* incompletos foi considerado elevado.

ATTAIN - Foram incluídos nas análises de eficácia todos os doentes que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. Dos 133 doentes que foram alocados a placebo, 99 doentes (74,4%) completaram o estudo. Dos 258 doentes que foram alocados a abatacept, 223 doentes (86,4%) completaram o estudo. Foi considerado que o risco de viés associado a dados de *outcome* incompletos era baixo.

Comparação: tendo em conta a informação dos dois estudos em comparação, foi considerado que o risco de viés associado a dados de *outcome* incompletos era importante e, por consequência, foi decidido diminuir a qualidade da evidência da comparação em um nível por este motivo.

### Reporte seletivo de *outcomes*

RA BEACON – como referido anteriormente o risco de viés por reporte seletivo de *outcomes* foi considerado baixo.

ATTAIN – o protocolo de estudo não estava disponível mas todos os *outcomes* esperados foram reportados no relatório publicado. Assim, o risco de viés por reporte seletivo de *outcomes* foi considerado baixo.

Comparação: tendo em conta a informação dos dois estudos em comparação, foi considerado que o risco de viés associado a reporte seletivo de *outcomes* era baixo e, por consequência, foi decidido não diminuir a qualidade da evidência da comparação por este motivo.

## Olumiant (baricitinib)

### Outras limitações

RA BEACON – este estudo não apresentava outras limitações que pudessem aumentar o risco de viés.

ATTAIN – este estudo não apresentava outras limitações que pudessem aumentar o risco de viés.

Comparação: tendo em conta a informação dos dois estudos em comparação, foi considerado que o risco de viés associado a outras limitações era baixo e, por consequência, foi decidido não diminuir a qualidade da evidência da comparação por este motivo.

### **Imprecisão**

Em relação aos *outcomes* ACR não existem preocupações especiais em relação ao tamanho da amostra, mas as estimativas de efeito de tratamento apresentaram intervalos de confiança muito largos. Assim, foi decidido reduzir a qualidade da evidência em um nível por imprecisão.

### **Inconsistência**

Esta comparação (indireta) inclui apenas dois estudos pelo que este critério não é aplicável.

### **Comparação indireta (indirectness)**

A estimativa do efeito do tratamento no ACR é o resultado de uma comparação indireta ancorada. No que diz respeito às populações incluídas nos estudos, observaram algumas diferenças nos critérios de inclusão/exclusão entre os dois estudos. No estudo RA BEACON os doentes tinham de apresentar pelo menos 6/68 articulações dolorosas, e 8/66 articulações inchadas, e uma proteína C reativa igual ou superior a 3 mg por litro (limite superior do normal). No estudo ATTAIN os doentes tinham de apresentar pelo menos 12 articulações dolorosas, 10 articulações inchadas, e uma proteína C reativa igual ou superior a 1,0 mg/dL (limite superior da normalidade 0,5 mg/dL). No estudo RA BEACON o valor de proteína C reativa corresponde ao limite superior da normalidade no laboratório utilizado, enquanto no estudo ATTAIN corresponde a duas vezes o limite superior do normal. A importância destas diferenças é incerta. Não se observaram problemas em relação à comparabilidade das definições de *outcomes*. Assim, foi decidido não reduzir a qualidade da evidência por comparação indireta.

Um resumo da avaliação da qualidade da evidência é apresentado nas Tabelas 7 a 9.

**Tabela 7: Perfil de evidência (Comparação baricitinib vs rituximab)**

Outcomes	Risco de viés					Comparação indireta (indirectness)	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade da evidência	Nº estudos
	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros					
Melhoria da artrite (por exemplo: ACR, DAS28, CDAI ou SDAI)	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	NA	Baixo	2
Proporção de doentes em remissão clínica e em baixa atividade da doença.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0
Proporção de doentes com melhoria da função clinicamente significativa (por exemplo: $\Delta$ HAQ $\geq$ 0.22)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0
Melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde (avaliada por um instrumento validado)	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	NA	Baixo	2
Eventos adversos	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0
Eventos adversos graves										
Eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0
Eventos cardiovasculares, incluindo tromboembólicos	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0
Infeções oportunistas (incluindo tuberculose e herpes zóster)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0
Mortalidade	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0

**Tabela 8: Perfil de evidência (Comparação baricitinib vs tocilizumab)**

Outcomes	Risco de viés					Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros					
Melhoria da artrite (por exemplo: ACR, DAS28, CDAI ou SDAI)	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	NA	Baixo	2
Proporção de doentes em remissão clínica e em baixa atividade da doença.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0
Proporção de doentes com melhoria da função clinicamente significativa (por exemplo: $\Delta$ HAQ $\geq$ 0.22)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0
Melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde (avaliada por um instrumento validado)	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	NA	Baixo	2
Eventos adversos	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0
Eventos adversos graves										
Eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0
Eventos cardiovasculares, incluindo tromboembólicos	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0
Infeções oportunistas (incluindo tuberculose e herpes zóster)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0
Mortalidade	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0

**Tabela 9: Perfil de evidência (Comparação baricitinib vs abatacept)**

Outcomes	Risco de viés					Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros					
Melhoria da artrite (por exemplo: ACR, DAS28, CDAI ou SDAI)	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	NA	Baixo	2
Proporção de doentes em remissão clínica e em baixa atividade da doença.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0
Proporção de doentes com melhoria da função clinicamente significativa (por exemplo: $\Delta$ HAQ $\geq$ 0.22)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0
Melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde (avaliada por um instrumento validado)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0
Eventos adversos	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0
Eventos adversos graves	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0
Eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0
Eventos cardiovasculares, incluindo tromboembólicos	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0
Infeções oportunistas (incluindo tuberculose e herpes zóster)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0
Mortalidade	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão analisou o benefício adicional do baricitinib na indicação “*para tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em doentes adultos com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença biológicos*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional do baricitinib numa população: doentes com artrite reumatoide moderada a grave previamente tratados e com resposta inadequada ou intolerância aos antirreumáticos modificadores da doença biológicos, em que a intervenção era barecitinib, e os comparadores eram abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, e tocilizumab.

A avaliação desviou-se do previsto na matrix de avaliação nos seguintes aspetos: o baricitinib não foi comparado com adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, e infliximab. O benefício adicional do baricitinib na remissão clínica, melhoria da função clinicamente significativa, eventos adversos, eventos adversos graves, eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento, eventos cardiovasculares, e infeções oportunistas, não foi avaliado.

Estes desvios deveram-se aos seguintes factos:

- Não foi identificado qualquer estudo na população de interesse que comparasse diretamente baricitinib com os comparadores de interesse.
- A evidência sobre a eficácia e segurança comparativa do baricitinib submetida pela empresa incluiu 8 estudos (RA BEACON, REFLEX, BREVACTA, RADIATE, GO-AFTER, ATTAIN, REALISTIC, e ORAL STEP), e comparou de forma indireta baricitinib, rituximab, tocilizumab, golimumab, abatacept, certolizumab pegol, e tofacitinib.
- Contudo, a dose e a via de administração de tocilizumab utilizadas no estudo BREVACTA não coincidiam com a via de administração e dose autorizada (8 mg/Kg de 4 em 4 semanas por via endovenosa), pelo que embora este estudo seja descrito de forma resumida no parágrafo 5.17, ele não é relevante para a presente avaliação e não foi mais referido.
- Os estudos GO-AFTER (golimumab) e REALISTIC (certolizumab pegol) embora sejam descritos de forma resumida nos parágrafos 5.19 e 5.21., não incluíam a população de interesse, pelo que não foram considerados nas comparações indiretas. No estudo GO-AFTER o TNF podia ter sido

## Olumiant (baricitinib)

descontinuado por qualquer motivo, e não apenas por intolerância ou resposta inadequada, e no estudo REALISTIC foram incluídos doentes com resposta inadequada ou intolerância a pelo menos um DMARD convencional (metotrexato, leflonamida, sulfazalazina, cloroquina, hidroxicloroquina, azatioprina e/ou ouro), e não a um DMARD biológico. Adicionalmente, o tofacitinib embora seja descrito de forma resumida no parágrafo 5.22. não estava incluído nos comparadores selecionados para esta avaliação pelo que os resultados das comparações indiretas que incluíam tofacitinib não foram aqui considerados.

- Não foi identificada qualquer evidência que incluisse o efeito do tratamento na população de interesse em relação a adalimumab, etanercept, e infliximab.
- Os estudos identificados apenas descreviam de forma comparável os *outcomes* gravidade da artrite (ACR20, ACR50, e ACR70) e qualidade de vida (HAQ-DI), pelo que apenas estes foram incluídos na comparação indireta.
- A empresa não incluiu na análise *outcomes* de segurança argumentando que a maioria dos estudos permitiu o uso de tratamento de resgate no braço controlo se não se observou uma resposta ACR20, e que, uma vez que os doentes do braço controlo mudaram para o tratamento ativo, já não existia um comparador comum para a rede. Assim, só *endpoints* medidos antes da terapêutica de resgate podiam ser incluídos, sendo que a maior parte dos estudos descreve apenas os *outcomes* de segurança para a totalidade do estudo e não para datas intermédias. A empresa argumenta que as taxas de descontinuação de tratamento por eventos adversos embora não pudessem ser analisadas separadamente pelos motivos referidos anteriormente, já estão incluídas na análise uma vez que a maioria dos estudos imputou as descontinuações como uma não resposta ACR.
- Na verdade, os estudos RA BEACON (baricitinib), REFLEX (rituximab), e RADIATE (tocilizumab), os doentes sem resposta adequada receberam terapêutica de resgate entre as semanas 12 e 16, pelo que as análises de segurança das comparações entre estes fármacos não dariam resultados credíveis.

Globalmente, o baricitinib não mostrou diferenças significativas em relação aos comparadores avaliados (rituximab, tocilizumab e abatacept), no que diz respeito a gravidade da artrite avaliada pelo ACR e qualidade de vida avaliada pelo HAQ-DI. Assim, não foi demonstrado o benefício adicional do baricitinib em relação aos comparadores.

## Olumiant (baricitinib)

Contudo, a evidência submetida apresenta limitações que reduzem a confiança nas estimativas de efeito do tratamento.

- Em primeiro lugar, os diferentes estudos incluídos na análise utilizaram critérios de inclusão que apresentavam pequenas diferenças no que diz respeito à definição de artrite reumatoide ativa moderada grave. Nos estudos RA BEACON (baricitinib), REFLEX (rituximab) e RADIATE os doentes tinham de apresentar artrite reumatoide ativa moderada a grave definida como apresentarem pelo menos 6/68 articulações dolorosas, e 8/66 articulações inchadas, e uma proteína C reativa igual ou superior ao limite superior do normal, enquanto no estudo ATTAIN essa definição incluía doentes que apresentavam pelo menos 12 articulações dolorosas, 10 articulações inchadas, e uma proteína C reativa igual ou superior a 1,0 mg/dL (limite superior da normalidade 0,5 mg/dL). A Comissão considera que a relevância clínica desta diferença é incerta.
- A população incluída no estudo do tocilizumab (RADIATE) parecia apresentar doença mais severa, refletida na menor resposta ACR20 do grupo placebo, e maior número de doentes com tratamento prévio com três inibidores da TNF. A Comissão considera que o impacto desta diferença no efeito do tratamento é incerto, mas é improvável que seja significativo.
- A qualidade da evidência foi classificada como baixa devido a dados de outcome incompletos e imprecisão. Esta classificação significa baixa certeza de resultados, e que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Tendo sido analisado o benefício adicional do baricitinib na indicação “para tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em doentes adultos com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença biológicos”, concluindo-se que não foi demonstrado o benefício adicional do baricitinib em relação aos comparadores (rituximab, tocilizumab, e abatacept).

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Uma meta-análise em rede, que incluiu 4 estudos, e que comparou de forma indireta o baricitinib com rituximab, tocilizumab, e abatacept, em doentes com artrite reumatoide com uma resposta

## Olumiant (baricitinib)

inadequada a DMARDs biológicos, não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre grupos em relação a gravidade da artrite (ACR) e qualidade de vida (HAQ-DI).

## 10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custos médios de tratamento a um ano entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com Olumiant (baricitinib) é inferior ao custo da terapêutica com rituximab + metilprednisolona.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, tendo sido acordadas melhores condições para o SNS.

## 11. Conclusões

Foi analisado o benefício adicional do baricitinib na indicação “para tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em doentes adultos com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença biológicos”, tendo sido concluído que não foi demonstrado o benefício adicional do baricitinib em relação aos comparadores (rituximab, tocilizumab, e abatacept). O custo da terapêutica com Olumiant (baricitinib) é inferior ao custo da terapêutica com rituximab + metilprednisolona.

## 12. Referências bibliográficas

- Genovese MC et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2016;374:1243-52
- Cohen SB et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2793-806.
- Kivitz A et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Nov;66(11):1653-61
- Emery P et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008 Nov;67(11):1516-23
- Smolen JS et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009 Jul 18;374(9685):210-21
- Genovese MC et al. Abatacept for Rheumatoid Arthritis Refractory to Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353:1114-1123
- Weinblatt ME et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study. *Rheumatology* 2012 Dec;51(12):2204-14
- Burmester GR et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2013 Feb 9;381(9865):451-60
- Project 2015-146. Part one. Network meta-analysis to evaluate the clinical efficacy of rheumatoid arthritis treatments. LY3009104 (baricitinib). Eli Lilly and Company. 4-Jul-2017