

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – baricitinib

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5709076	Olumiant	Embalagem contendo 14 comprimidos revestidos por película a 2 mg	Eli Lilly Nederland, B.V.
5709100	Olumiant	Embalagem contendo 28 comprimidos revestidos por película a 2 mg	Eli Lilly Nederland, B.V.
5709118	Olumiant	Embalagem contendo 14 comprimidos revestidos por película a 4 mg	Eli Lilly Nederland, B.V.
5709126	Olumiant	Embalagem contendo 28 comprimidos revestidos por película a 4 mg	Eli Lilly Nederland, B.V.

Data de autorização: 29-05-2019

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim ☐ Não ☒

Indicações terapêuticas constantes do RCM: Olumiant é indicado para tratamento da artrite reumatóide ativa moderada a grave em doentes adultos com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença. Olumiant pode ser usado em monoterapia ou em associação com metotrexato.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Olumiant é indicado para tratamento da artrite reumatóide ativa moderada a grave em doentes adultos com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença. Olumiant pode ser usado em monoterapia ou em associação com metotrexato.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença sintéticos.

Não foram considerados para financiamento os seguintes grupo de doentes:

- doentes adultos com AR ativa moderada a grave tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença biológicos;
- doentes adultos com AR ativa moderada a grave tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença sintéticos e biológicos.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

Nota: Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento em avaliação demonstrou equivalência a adalimumab, etanercept, infliximab, tocilizumab, golimumab e abatacept no tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave

em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada a, ou que sejam intolerantes, aos medicamentos antirreumáticos modificadores da doença sintéticos. O custo da terapêutica com Olumiant (baricitinib) é inferior ao custo da terapêutica com etanercept (biossimilar).

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	O baricitinib é um inibidor seletivo e reversível da Janus quinase (JAK)1 e JAK2. Em ensaios de enzimas isoladas, o baricitinib inibiu as atividades da JAK1, JAK2, Tirosina quinase 2 e JAK3 com valores IC50 de 5,9; 5,7; 53 e > 400 nM, respetivamente. As Janus quinases (JAK) são enzimas que fazem a transdução dos sinais intracelulares dos recetores da superfície celular de várias citoquinas e fatores de crescimento envolvidos na hematopoiese, inflamação e função imunitária. Na via de sinalização intracelular, as JAK fosforilam e ativam transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STAT), que ativam a expressão dos 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. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	Etanercept 50 mg/ml solução injetável em caneta pré-cheia
Valor terapêutico acrescentado	Tendo sido avaliada a indicação terapêutica para a qual foi solicitada avaliação, foi concluído que existe sugestão de comparabilidade entre o baricitinib 4 mg e os DMARDs biológicos tocilizumab 8 mg, adalimumab 40 mg, golimumab 50 mg, infliximab 3 mg, abatacept 10 mg, e etanercept na população previamente tratada com DMARDs convencionais. Em comparação com o adalimumab 40 mg o baricitinib 4 mg parece levantar algumas preocupações de segurança. Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos: – Um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação (RA-BEAM), que incluiu 1.307 doentes, com artrite reumatoide moderada a grave, que receberam tratamento prévio com metotrexato, e que foram aleatorizados para receberem 4 mg de baricitinib uma vez por dia (n=487) ou 40 mg de adalimumab de 2 em 2 semanas (n=330), sugeriu que o tratamento com baricitinib esteve associado a uma maior resposta ACR20 na semana 12. – Os resultados globais de eficácia do estudo RA-BEAM, que incluíram indicadores de resposta ao tratamento, de atividade da doença e de qualidade de vida, parecem suportar estas conclusões, mas a interpretação destes

	resultados é dificultada por existência de reporte seletivo de dados, e de não ser claro quais os resultados que resultaram da análise estatística planeada com ajustamento para multiplicidade. – Uma meta-análise em rede, que incluiu 36 estudos, e que comparou de forma indireta o baricitinib com os outros DMARD biológicos, em doentes com artrite reumatoide com uma resposta inadequada a DMARDs convencionais, mostrou comparabilidade entre o baricitinib e os DMARDs biológicos, no que diz respeito a outcomes de resposta terapêutica (ACR20, ACR50, e ACR70) e qualidade de vida (HAQ-DI). – Numa comparação direta entre baricitinib e adalimumab ao longo de 52 semanas (estudo RA-BEAM), o baricitib pareceu estar associado a um maior número de eventos adversos graves e de interrupções de tratamento por eventos adversos em relação ao comparador. Não existe evidência que suporte a utilização de baricitinib em doentes com artrite reumatoide moderada a grave, previamente tratada com, e com resposta inadequada a DMARDs biológicos.
--	---

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Termos de comparação	Etanercept 50 mg/ml solução injetável em caneta pré-cheia
Tipo de análise	Análise minimização de custos
Vantagem económica	Procedeu-se a uma análise minimização de custos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Olumiant é inferior ao custo da terapêutica alternativa.

5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

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.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. Chatzidionysiou K et al., Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2017 Jun;76(6):1102-1107. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210711. Epub 2017 Mar 29.
3. Dougados M et al., Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):88-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210094. Epub 2016 Sep 29.

4. Emery P et al., Patient-reported outcomes from a phase III study of baricitinib in patients with conventional synthetic DMARD-refractory rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2017 Mar 21;3(1): e000410. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000410. eCollection 2017.
5. Fleischmann R et al., Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Mar;69(3):506-517. doi: 10.1002/art.39953.
6. Genovese MC et al., Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Mar 31;374(13):1243-52. doi: 10.1056/NEJMoa1507247.
7. Keystone EC et al., Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate.
8. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):333-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206478. Epub 2014 Nov 27.
9. Keystone EC et al., Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RA-BEAM study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1853-1861. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211259. Epub 2017 Aug 10.
10. Kuriya B, Cohen MD, Keystone E. Baricitinib in rheumatoid arthritis: evidence-to-date and clinical potential. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017 Feb;9(2):37-44. doi: 10.1177/1759720X16687481. Epub 2017 Jan 23.
11. Smolen JS et al., Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BEACON). *Ann Rheum Dis*. 2017 Apr;76(4):694-700. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209821. Epub 2016 Oct 31.
12. Smolen JS et al., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. Epub 2017 Mar 6.
13. Tanaka Y et al., Efficacy and Safety of Baricitinib in Japanese Patients with Active Rheumatoid Arthritis Receiving Background Methotrexate Therapy: A 12-week, Double-blind, Randomized Placebo-controlled Study. *J Rheumatol*. 2016 Mar;43(3):504-11. doi: 10.3899/jrheum.150613. Epub 2016 Feb 1. Erratum in: *J Rheumatol*. 2016 May;43(5):998.
14. Taylor PC et al., Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):652-662. doi: 10.1056/NEJMoa1608345.
15. Project 2015-146. Network meta-analysis to evaluate the clinical efficacy of rheumatoid arthritis treatments. LY3009104 (bericitinib). Eli Lilly and Company. 4-Jul-2017