Nota Técnica 304033

Data de conclusão: 22/01/2025 21:02:17

Paciente

Idade: 30 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 6ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 304033

CID: L63.1 - Alopécia universal

Diagnóstico: Alopécia universal

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: BARICITINIBE

Via de administração: VO

Posologia: Baricitinibe 4mg, uso contínuo. Tomar 1 comprimido ao dia.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BARICITINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: corticóides tópicos e sistêmicos.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BARICITINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BARICITINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia:

-

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BARICITINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O baricitinibe inibe as proteínas Janus quinase (JAK), que são enzimas intracelulares envolvidas na estimulação da hematopoiese e da função das células imunes por meio de uma via de sinalização. Em resposta à sinalização de citocinas extracelulares, ou fatores de crescimento, as JAKs ativam transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STATs), que regulam a expressão gênica e a atividade intracelular. A inibição de JAKs previne a expressão gênica mediada por citocinas ou fatores de crescimento e a atividade intracelular de células imunes, reduz as células assassinas naturais CD16/56+ circulantes, IgG, IgM, IgA e proteína C reativa séricas e aumenta as células B (4). No contexto da alopecia areata, o bloqueio de receptores de citocina, especialmente JAK/STAT, pode ser capaz de reverter o processo de inflamação autoimune contra o folículo piloso (5,6). No Brasil, o baricitinibe é aprovado para tratamento de adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave, dermatite atópica moderada a grave e tratamento da COVID-19 em pacientes que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva e no final de 2023, a ANVISA liberou para uso em alopécia areata (7).

Dois ensaios clínicos randomizados fase 3, controlados por placebo (BRAVE-AA1 e BRAVE-AA2) incluíram pacientes com escore de gravidade da alopecia, Severity Alopecia Tool (SALT), de 50 ou superior (nessa ferramenta, 0 significa ausência de perda de cabelo no couro cabeludo e 100 significa perda total de cabelo no couro cabeludo). Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em uma proporção de 3:2:2 para receber baricitinibe uma vez ao dia na dose de 4 mg, baricitinibe na dose de 2 mg ou placebo. O desfecho primário foi uma pontuação SALT de 20 ou menos na semana 36. Seiscentos e cinquenta e quatro pacientes foram incluídos no estudo BRAVE-AA1 e 546 foram incluídos no BRAVE-AA2. A frequência estimada de pacientes com um escore SALT de 20 ou menos na semana 36 foi de 38,8% no grupo baricitinibe 4mg, 22,8% no grupo baricitinibe 2mg, e 6,2% com placebo no estudo BRAVE-AA1 e 35,9%, 19,4%, e 3,3%, respectivamente, no estudo BRAVE-AA2. No estudo BRAVE-AA1, a diferença entre o grupo baricitinibe 4 mg e placebo foi de 32,6 % (intervalo de confiança (IC) 95% 25,6 – 39,5), e a diferença entre o grupo baricitinibe 2mg e placebo foi de 16,6% (IC95%, 9,5 – 23,8) (P<0,001 para cada dose versus placebo). No estudo BRAVE-AA2, os valores correspondentes foram 32,6 % (IC95% 25,6 - 39,6) e 16,1%(IC95% 9,1 -23,2) (P<0,001 para cada dose versus placebo). Acne, elevação da creatina quinase, aumento de LDL e HDL foram eventos adversos mais comuns nos grupos baricitinibe em relação ao placebo. Cabe ressaltar que esse estudo foi controlado por placebo, ou seja, ausência de intervenção (8).

Em 2023 foram publicados os resultados do estudos BRAVE-AA1 e BRAVE-AA2 com uso contínuo de baricitinibe até a semana 52. Todos os pacientes que completaram o tratamento controlado por placebo de 36 semanas entraram na fase de extensão para até 68 semanas de tratamento adicional. Na semana 36, ??não respondedores ao placebo (escore SALT > 20) foram resgatados para baricitinibe, enquanto placebo respondedores (pontuação SALT ? 20) permaneceram em placebo até a semana 52. As análises atuais se concentram em pacientes randomizados para qualquer uma das doses de baricitinibe no início do estudo, que mantiveram sua alocação de tratamento até a semana 52 independentemente da resposta na Semana 36. Dos pacientes tratados com baricitinibe 4 mg e 2 mg, respectivamente, 40,9% e

21,2% em BRAVE-AA1 e 36,8% e 24,4% em BRAVE-AA2 atingiram uma pontuação SALT ? 20 na semana 52. Os eventos adversos emergentes do tratamento mais frequentes incluíram infecção do trato respiratório superior, dor de cabeça, nasofaringite, acne, infecção do trato urinário, elevação da creatina fosfoquinase e infecção por COVID-19(9).

Recentemente foram publicados novos dados integrados dos ensaios de Fase 3 BRAVE-AA1 e BRAVE-AA2, com pacientes randomizados e tratados continuamente com 2 mg ou 4 mg de baricitinibe até a semana 104. Foram incluídos adultos com pontuações do Severity of Alopecia Tool (SALT) ?50 (?50% de perda de cabelo no couro cabeludo). O baricitinibe demonstrou um alto nível de manutenção da eficácia ao longo de 104 semanas em pacientes com alopécia areata grave. A eficácia aumentou nos respondedores mistos na semana 52, ilustrando que o tratamento a longo prazo é necessário para observar o benefício máximo em alguns pacientes. Nenhum novo sinal de segurança foi observado (13).

Uma análise dos dados de segurança de 1.303 pacientes nos estudos BRAVE-AA1 e BRAVE-AA2, que também incluiu dados de fases de extensão de longo prazo (total de 1.868 pacientes-ano de exposição ao baricitinibe, exposição mediana de 532 dias) identificou 34 casos de herpes zoster, 16 infecções graves, 3 neoplasias, 1 embolia pulmonar, 1 perfuração gastrointestinal e 1 infecção oportunista (10).

Em outubro de 2022, a Health Canada, órgão ligado ao governo canadense, comunicou sobre riscos de eventos cardiovasculares graves, trombose, malignidades, eventos fatais e infecções graves com o inibidor da JAK tofacitinibe e atualizou a monografia do produto canadense para refletir esses riscos. Com base nesses achados de segurança e mecanismos de ação semelhantes ao tofacitinibe, a Health Canada não descartou os riscos desses eventos para todos os outros inibidores da JAK, incluindo abrocitinibe, baricitinibe, fedratinibe, ruxolitinib e upadacitinib. No contexto canadense, deverá ocorrer atualização da monografia desses produtos para incluir os riscos de problemas cardíacos graves, coágulos sanguíneos fatais e câncer, como medida de precaução(11).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
BARICITINIBE	4 MG COM REV13 CT BL AL AL X 30		R$4.437,23	R$57.683,99

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O baricitinibe é fabricado pelo Laboratório Eli Lilly do Brasil LTDA, sob o nome comercial de Olumiant® em comprimidos revestidos de 2 e 4mg. Considerando que a prescrição é de 2 comprimidos de 2mg ao dia (totalizando 4mg ao dia) há também a opção de administrar-se apenas 1 comprimido de 4mg ao dia. Deste modo e com base em consulta na tabela CMED em fevereiro de 2024, foi construída a tabela acima.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade no Brasil. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) indica que a razão de custo incremental (ICER) é de £36.407 a £252.710 por QALY ganho. Estes são superiores ao intervalo de £20.000 a £30.000 por QALY

ganho, normalmente considerado uma utilização rentável dos recursos do NHS. O comitê observou que estes cenários pressupunham que uma proporção igualmente elevada de pessoas receberia melhores cuidados de suporte em ambos os braços após a não resposta ao tratamento. Portanto, o baricitinibe não poderia ser recomendado para comissionamento de rotina no NHS para o tratamento de alopecia areata grave em adultos(12).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução no escore de gravidade da alopecia areata em relação a placebo; aumento de risco de efeitos adversos.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: BARICITINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Os estudos disponíveis acerca do baracitinibe na condição do caso em tela o comparam a placebo, portanto não é conhecida sua eficácia comparada a tratamentos ativos. Além disso, há indicação de que o tratamento a longo prazo seja necessário para observar o benefício máximo em alguns pacientes, restando incertezas quanto à segurança de longo prazo do tratamento. Em tempo, a segurança dos medicamentos pertencentes ao mesmo grupo do baricitinibe (inibidores da JAK) vem sendo recentemente questionada, e há risco em potencial de eventos adversos sérios, tais como eventos cardiovasculares graves, trombose e infecções graves. Por fim, ainda não há dados de custo-efetividade no Brasil e entendemos que não se justifica o uso de recursos públicos escassos para tal intervenção. Sistema de saúde de país de alta renda como a Inglaterra considera o tratamento não custo-efetivo e portanto não o oferece a sua população.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. UpToDate. Alopecia areata: management [Internet]. Wolters Kluwer; [cited 2022 May 18]. Available from: www.uptodate.com/contents/alopecia-areata-management/.
2. Messenger AG M, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. Br J Dermatol. 2012;5:916.
3. Liakopoulou M, Alifieraki T, Katideniou A, Kakourou T, Tselalidou E, Tsiantis J, Stratigos J. Children with alopecia areata: psychiatric symptomatology and life events. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997;36:678–684. doi: 10.1097/00004583-199705000-00019. Cited: in: : PMID: 9136503.
4. Lexicomp. Baricitinib: Drug information [Internet]. UpToDate; Available from: https://www.uptodate.com/contents/baricitinib-drug-information?search=baricitinibe&source=panel_search_result&selectedTitle=1~56&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.
5. Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W, de Jong A, Harel S, DeStefano GM, Rothman L, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by

JAK inhibition. Nat Med. 2014;20:1043–1049. doi: 10.1038/nm.3645. Cited: in: : PMID: 25129481.
6. Paulo Müller Ramos, Alessandra Anzai, Bruna Duque-Estrada, Daniel Fernandes Melo, Flavia Sternberg, Leopoldo Duailibe Nogueira Santos, Lorena Dourado Alves, Fabiane Mulinari-Brenner. Consenso sobre tratamento da alopecia areata ? Sociedade Brasileira de Dermatologia. Anais Brasileiros de Dermatologia. 95:39–52.
7. Olumiant: baricitinibe [bula do medicamento]. São Paulo: Eli Lilly; 2022.;
8. King B, Ohyama M, Kwon O, Zlotogorski A, Ko J, Mesinkovska NA, Hordinsky M, Dutronc Y, Wu W-S, McCollam J, et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. N Engl J Med. 2022;386:1687–1699. doi: 10.1056/NEJMoa2110343. Cited: in: : PMID: 35334197.
9. Kwon O, Senna MM, Sinclair R, Ito T, Dutronc Y, Lin C-Y, Yu G, Chiasserini C, McCollam J, Wu W-S, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Severe Alopecia Areata over 52 Weeks of Continuous Therapy in Two Phase III Trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). Am J Clin Dermatol. 2023;24:443–451. doi: 10.1007/s40257-023-00764-w. Cited: in: : PMID: 36855020.
10. King B, Mostaghimi A, Shimomura Y, Zlotogorski A, Choi G-S, Blume-Peytavi U, Passeron T, Holzwarth K, Dutronc Y, McCollam J, et al. Integrated safety analysis of baricitinib in adults with severe alopecia areata from two randomized clinical trials. Br J Dermatol. 2023;188:218–227. doi: 10.1093/bjd/ljac059. Cited: in: : PMID: 36763878.
11. Health Canada. Health professional risk communication: Janus Kinase Inhibitors and the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Thrombosis (Including Fatal Events) and Malignancy [Internet]. Available from: https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/janus-kinase-inhibitors-and-risk-major-adverse-cardiovascular-events-thrombosis.
12. National Institute For Health And Care Excellence. Baricitinib for treating severe alopecia areata [Internet]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta926/chapter/3-Committee-discussion#cost-effectiveness-estimates.
13. Senna M, Mostaghimi A, Ohyama M, Sinclair R, Dutronc Y, Wu WS, Yu G, Chiasserini C, Somani N, Holzwarth K, King B. Long-term efficacy and safety of baricitinib in patients with severe alopecia areata: 104-week results from BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2024 Mar;38(3):583-593. doi: 10.1111/jdv.19665. PMID: 38391212.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 7, ATESTMED2), o paciente, do sexo masculino, com 27 anos de idade, possui diagnóstico de alopecia areata multifocal (CID10 L63.2), com ausência de pelos nas sobrancelhas, cílios, barba e pelos corporais, em evolução para alopécia areata universal (CID L63.1). Ao processo, também foram anexados laudo de exame anatomopatológico (Evento 7, LAUDO3) e fotografias (Evento 1, FOTO7, FOTO8 e FOTO9). Faz uso de corticóide tópico e minoxidil 5% e fez uso sistêmico de corticóide sem resultado significativo. Também fez uso de metotrexato e difenciprona sem resultados positivos e evolução do quadro com surgimento de placas difusas em couro cabeludo. É reportado prejuízo emocional, piora da qualidade de vida e restrição social, motivo pelos quais pleiteia o medicamento baricitinibe para controle da doença.
A alopecia areata é uma doença inflamatória crônica, recidivante e imunomediada que afeta os folículos capilares, resultando em perda de cabelo não cicatricial (quando não há destruição do folículo piloso). A gravidade do distúrbio varia de pequenas manchas de alopecia em qualquer

área com pêlos até a perda completa do couro cabeludo, sobrancelhas, cílios e pêlos do corpo (1).

Embora até 50% dos pacientes com diagnóstico de alopecia areata irregular apresente crescimento espontâneo do cabelo dentro de um ano, a maioria terá recidiva meses ou anos após a remissão (2).

O manejo da condição envolve tanto abordar as necessidades psicológicas do paciente quanto oferecer tratamento aos pacientes que desejam intervenção. Uma variedade de agentes tópicos, intralesionais e sistêmicos, bem como dispositivos, têm sido usados ??para a alopecia areata, mas a resposta ao tratamento varia amplamente (3).

Para pacientes com perda de mais de 50% dos fios, o tratamento de primeira linha pode envolver imunoterapia tópica. Terapias intralesional e tópica com corticosteróides são geralmente reservadas para tratamento de locais estratégicos (por exemplo, linha do cabelo frontal e sobrancelhas). Corticosteróides sistêmicos são ocasionalmente utilizados em períodos de quedas de cabelo aceleradas e extensas, mas as reações adversas limitam o uso desses medicamentos. O tratamento de segunda linha pode envolver o uso de antralina combinada a tratamentos de primeira linha (1).

Para a doença refratária, a literatura relata a possibilidade de uso de metotrexato, azatioprina, sulfassalazina, e inibidores da Janus-Kinase (iJAK) (1).