



NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NatJus

NOTA TÉCNICA

BARICITINIBE/ ALOPECIA AREATA

PROCESSO: 0701872-46.2024.8.07.0018

Vara/ Serventia: 5ª Vara da Fazenda Pública e Saúde Pública do DF

1. PACIENTE:

1.1. Nome: B.D.L.V.

1.2. Data de nascimento: 15/09/2002

1.3. Sexo: Feminino

1.4. Resumo da história clínica:

Consoante relatório médico (ID. 188497077) expedido pelo dermatologista Dr.

Leonardo Spagnol Abraham (CRM DF 18513), sem data, B.D.L.V, 21 anos, é

portadora de alopecia areata. Relata uso prévio de corticoide tópico e injetáveis e mesalazina, sem resposta. Informa que, no momento, a paciente está em uso de metotrexato, com resposta incompleta. Diante da falha terapêutica aos outros tratamentos de primeira linha, solicita o tratamento com a medicação baricitinibe.

CID. L63.0 - Alopecia areata

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Tipo da Tecnologia: Medicamento

2.2. Princípio Ativo: Baricitinibe

2.3. Via de administração: via oral

2.4. Posologia: Tomar 1 comprimido de 4mg, uma vez ao dia

2.5. Registro na ANVISA? Sim.

2.6. Situação do registro: Registro ativo sob o número 112600198, válido até 2028.

2.7. Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

2.8. Oncológico? Não.

2.9. Previsto em PCDT do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante? Não há PCDT para a doença em tela, alopecia areata.

2.10. O medicamento, procedimento ou produto está disponível no SUS? O medicamento está disponível no SUS para quadros de artrite reumatoide, patologia diversa da que acomete o requerente.

2.11. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Corticoide, metotrexate (já utilizados). Ciclosporina, sulfassalazina ou azatioprina – porém tais opções de tratamentos, apesar de disponíveis no SUS, não são disponibilizados para a patologia que acomete o requerente, pois são geridos por PCDTs específicos.

2.12. Em caso de medicamento, descrever se existe genérico ou similar; se houver, dizer qual: Não existem genéricos.

2.13. Custo da tecnologia (DF - ICMS18%):

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	PMC*
Baricitinibe	Eli Lilly do Brasil Ltda	Olumiant	4mg x 15 comprimidos	R\$3.938,19

*PMC: Preço Máximo do Consumidor

Custo anual estimado:

Segundo a prescrição médica, a requerente deverá tomar 4 mg ao dia por tempo indeterminado. Portanto, o custo anual do estimado tratamento é de R\$ 94.516,36.

2.14. Fonte de custo da tecnologia: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED, atualizado em 16/04/2024.

3. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA:

3.1 - Sobre a alopecia Areata:

A alopecia areata (AA) é uma doença crônica imunomediada que atinge os folículos capilares anágenos e causa queda de cabelo. A condição se apresenta mais comumente com áreas de alopecia no couro cabeludo, mas também pode ocorrer em outras áreas com pelos, como sobrancelhas, cílios, barba e extremidades. Na alopecia areata grave, os pacientes podem apresentar perda de todo o cabelo do couro cabeludo (alopecia total) ou de todo o cabelo e pelos do corpo (alopecia universal). Ao contrário das alopecias cicatriciais, o processo inflamatório na alopecia areata não leva à destruição permanente do folículo piloso.

A perda de cabelo é geralmente assintomática. Ocasionalmente, prurido ou sensação de queimação precedem a perda de cabelo. A resolução espontânea

da alopecia é comum. Cerca de 50% dos pacientes com perda de cabelo limitada e irregular se recuperarão dentro de um ano, embora quase todos experimentem mais de um episódio da doença. Em alguns casos, a alopecia areata pode persistir por vários anos ou indefinidamente. Aproximadamente 10% dos pacientes evoluem para alopecia total ou alopecia universal.

Os fatores de pior prognóstico são: início < 12 anos, múltiplas placas discretas, pior < 6 anos, extensão > 50% do couro cabeludo; duração da crise > 1 ano; padrão ofiásico; progressão para areata total ou universal; histórico de atopia; alterações ungueais; história familiar positiva para AA ou doença autoimune; trissomia 21.

3.2. Sobre o tratamento habitual da AA:

O manejo da alopecia areata envolve atender às necessidades psicológicas do paciente e oferecer tratamento aos pacientes que desejam intervenção. Os tratamentos visam controlar a doença, reduzir as falhas e evitar que novas surjam. Eles estimulam o folículo a produzir cabelo novamente, e precisam continuar até que a doença desapareça. 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; poucos ensaios clínicos bem planejados avaliaram essas terapias. As altas taxas de

remissão espontânea da patologia dificultam a avaliação da eficácia do tratamento, principalmente nos casos leves e moderados.

Medicamentos tópicos como minoxidil, corticoides e antralina podem ser associados a tratamentos mais agressivos como sensibilizantes (difenciprona) ou metotrexato. Corticoides injetáveis podem ser usados em áreas bem delimitadas do couro cabeludo ou do corpo.

A abordagem de tratamento difere com base na apresentação clínica. Intervenções para pacientes com perda de cabelo no couro cabeludo limitada (não estritamente definida, mas geralmente menos de 50 %) e extensa (geralmente mais de 50 %) perda de cabelo no couro cabeludo são diversas.

Portanto, para casos extensos, com atividade de doença, o recomendado seria corticosteroides sistêmicos, corticosteroides intralesional/tópico, imunossupressores. Sem atividade de doença, imunoterapia tópica ou, ainda, imunossupressores ou inibidores da janus quinase, corticosteroides intralesionais, corticosteroides sistêmicos.

Nos casos refratários, há estudos mostrando que os (JAK) parecem induzir o crescimento do cabelo na alopecia areata. O citrato de tofacitinibe é o mais estudado deles. Outras opções também podem ser consideradas, mas baseadas em estudos poucos sistemáticos, observacionais ou relatos de casos, tais como o metotrexato, a azatioprina, a sulfassalazina e a ciclosporina.

3.3. Sobre o uso do baricitinibe:

O baricitinibe oral, um inibidor seletivo e reversível da Janus quinase 1 (JAK1) e da Janus quinase 2 (JAK2), demonstrou eficácia para alopecia areata grave em adultos. Em 2022, o *Food and Drugs Administration* (FDA) e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) aprovaram o baricitinibe para o tratamento de adultos com alopecia areata grave.

Os ensaios de Fase 3 apoiam a superioridade do baricitinibe oral sobre o placebo. Nos ensaios BRAVE-AA1 (n = 654) e BRAVE-AA2 (n = 546), adultos com alopecia areata grave (pontuação da Ferramenta de Gravidade da Alopecia [SALT] ≥ 50) foram aleatoriamente designados para receber baricitinibe 4 mg por dia, baricitinibe 2 mg por dia ou placebo na proporção de 3:2:2. Na semana 36, a proporção de pacientes nos grupos de baricitinibe 4 mg, baricitinibe 2 mg e placebo que alcançaram uma pontuação SALT ≤ 20 no BRAVE-AA1 foi de 39, 23 e 6 %, respectivamente (diferença entre baricitinibe 4 mg e placebo de 32,6 pontos percentuais, IC 95% 25,6-39,5 e diferença entre baricitinibe 2 mg e placebo de 16,6 pontos percentuais, IC 95% 9,5-23,8). No BRAVE-AA2, 36, 19 e 3 % dos pacientes nos grupos de 4 mg, 2 mg e placebo alcançaram este desfecho, respectivamente (diferença entre baricitinibe 4 mg e placebo de 32,6 pontos

percentuais, IC 95% 25,6-39,6 e diferença entre baricitinibe 2 mg e placebo de 16,1 pontos percentuais, IC 95% 9,1-23,2).

Dados de um estudo retrospectivo sugerem benefício do baricitinibe oral para alopecia areata de barba em adultos. O crescimento completo da barba ocorreu em 24 de 60 adultos (40 %) que receberam terapia combinada com baricitinibe oral (1,7 a 6,8 mg por dia, dose média de $3,9 \pm 1,5$ mg por dia) e minoxidil oral (0,25 a 10 mg por dia, dose média de $2,4 \pm 2,5$ mg por dia).

A terapia oral com inibidor de JAK também pode estar associada ao risco de efeitos adversos graves. O FDA emitiu advertências em caixas para inibidores orais de JAK devido à preocupação com o aumento do risco de infecções graves, mortalidade, malignidade, eventos cardiovasculares adversos importantes e trombose. Uma análise dos dados de segurança de 1.303 pacientes nos ensaios 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 doenças malignas além do câncer de pele não melanoma, 1 embolia pulmonar, 1 perfuração gastrointestinal, 1 infecção oportunista e 0 mortes entre pacientes com qualquer exposição ao baricitinibe. Pacientes com histórico de eventos cardiovasculares recentes (dentro de três meses) ou com

histórico ou risco elevado de tromboembolismo venoso foram excluídos dos ensaios.

O tratamento da AA grave é desafiador. Muitos pacientes não respondem à terapia convencional com imunossuppressores sistêmicos ou são limitados pelos eventos adversos. Os casos graves apresentam altas taxas de recidiva após a suspensão do tratamento. Em consenso organizado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (2020), orienta-se o uso dos inibidores de JAK sistêmicos como opção para AA extensa nos casos refratários à terapia convencional. Deve-se destacar que, nos estudos que permitiram a aprovação do baricitinibe pela FDA, menos de 40% dos pacientes atingiram SALT 20 (corresponde a pelo menos 80% do couro cabeludo repilado). Além disso, pacientes com mais de oito anos de doença (pior prognóstico) não foram incluídos. Estudos comparando inibidores de JAK sistêmicos com outros imunossuppressores são essenciais para estabelecer reais benefícios frente às terapias disponíveis.

4. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA:

Melhora do quadro de alopecia areata com repilação do couro cabeludo e de outras áreas pilificadas.

5. RECOMENDAÇÕES DA CONITEC PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO

DEMANDANTE:

Não há recomendação da CONITEC sobre o caso em tela.

6. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE

TECNOLOGIAS EM SAÚDE:

A agência inglesa NICE não recomenda o baricitinibe, no âmbito da sua Autorização de Introdução no Mercado, para o tratamento da alopecia areata grave em adultos. Segundo a avaliação do comitê inglês, os tratamentos disponíveis no serviço britânico (NHS) para alopecia areata grave incluem corticosteroides tópicos, que geralmente são prescritos na atenção primária. Se não funcionarem, as pessoas podem ser encaminhadas a um dermatologista e receber uma variedade de medicamentos, muitos dos quais não são licenciados para essa condição, ou uma peruca.

As evidências científicas com o baricitinibe não demonstraram uma melhoria significativa na maioria das avaliações de qualidade de vida relacionadas com a saúde realizadas nos ensaios, em comparação com o placebo. As estimativas de custo-eficácia para o baricitinibe são incertas e são superiores ao que o NICE normalmente considera uma utilização aceitável dos recursos do NHS.

7.AVALIAÇÃO CUSTO-EFETIVIDADE(CONITEC)

Não foi realizada avaliação custo-efetividade para o uso do baricitinibe para alopecia areata.

8. CONCLUSÕES:

8.1. Conclusão justificada:

Após análise dos relatórios médicos anexados ao processo, da literatura médica pertinente e das recomendações científicas este NATJUS tece os seguintes comentários sobre a demanda:

- A requerente é portadora de alopecia areata grave, com perda de 70% do cabelo; refratária ao uso de corticoide tópico e injetáveis, mesalazina, assim como ao metotrexato;
- O consenso da Sociedade Brasileira de Dermatologia menciona, dentre as alternativas terapêuticas para a alopecia areata grave refratária, além dos inibidores do JAK (como o baricitinibe), outros imunossupressores tais como a azatioprina, a sulfassalazina e a ciclosporina, medicamentos que

são disponíveis no SUS, assim como o baricitinibe, porém para outras patologias diversas da requerente e com menor custo;

- A patologia que acomete a requerente apresenta tratamento desafiador e muitas vezes refratário aos imunossuppressores sistêmicos de forma geral;
- Os estudos que aprovaram o uso do baricitinibe para alopecia areata mostraram que menos de 40% dos pacientes atingiram SALT 20, ou seja, pelo menos 80% do couro cabeludo com cabelo;
- Não existem estudos comparando o baricitinibe com outros imunossuppressores sistêmicos, não sendo possível afirmar que se trata de medicamento superior às outras terapias disponíveis;
- O medicamento não foi avaliado pela CONITEC para a patologia que acomete a requerente;
- A agência inglesa NICE não recomenda o baricitinibe para o tratamento da alopecia areata grave em adultos pois considerou que as evidências científicas não demonstraram uma melhoria significativa na maioria das avaliações de qualidade de vida relacionadas com a saúde, tais como comprometimento psicológico, realizadas nos ensaios, em comparação com o placebo, assim como as estimativas de custo-eficácia são incertas;

Diante do acima exposto, este NATJUS se manifesta como **NÃO FAVORÁVEL** à demanda.

9. Há evidências científicas? Sim.

10. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM:

A Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1.4511 traz a definição de urgência e emergência:

“Define-se por URGÊNCIA a ocorrência imprevista de agravo à saúde com ou sem risco potencial de vida, cujo portador necessita de assistência médica imediata.

Define-se por EMERGÊNCIA a constatação médica de condições de agravo à saúde que impliquem em risco iminente de vida ou sofrimento intenso, exigindo, portanto, tratamento médico imediato”.

Assim, de acordo com a definição do CFM, por se tratar de doença crônica, **não** se pode considerar o caso analisado por esta nota técnica como uma urgência ou emergência médica.

11. Referências bibliográficas:

1. Ramos PM, Anzai A, Duque-Estrada B, Melo DF, Sternberg F, Santos LDN, Alves LD, Mulinari-Brenner F. Consensus on the treatment of alopecia areata - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2020 Nov-Dec;95 Suppl 1(Suppl 1):39-52.
2. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, et al. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:177.
3. Shapiro J, Madani S. Alopecia areata: diagnosis and management. *Int J Dermatol* 1999; 38 Suppl 1:19.
4. MacDonald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE, et al. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003; 149:692.
5. Kuldeep C, Singhal H, Khare AK, et al. Randomized comparison of topical betamethasone valerate foam, intralesional triamcinolone acetonide and tacrolimus ointment in management of localized alopecia areata. *Int J Trichology* 2011; 3:20.
6. King B, Ohshima M, Kwon O, et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med* 2022; 386:1687.

7. *Moussa A, Eisman S, Kazmi A, et al. Treatment of moderate-to-severe alopecia areata in adolescents with baricitinib: A retrospective review of 29 patients. J Am Acad Dermatol 2023; 88:1194.*
8. *US Food and Drug Administration. FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death> (Accessed on June 16, 2022).*
9. *King B, Mostaghimi A, Shimomura Y, et al. Integrated safety analysis of baricitinib in adults with severe alopecia areata from two randomized clinical trials. Br J Dermatol 2023; 188:218.*
10. *Xing L, Dai Z, Jabbari A, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. Nat Med 2014; 20:1043.*
11. *Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019; 33:850.*
12. *Lensing M, Jabbari A. An overview of JAK/STAT pathways and JAK inhibition in alopecia areata. Front Immunol. 2022 Aug 30;13:955035. doi: 10.3389/fimmu.2022.955035. PMID: 36110853; PMCID: PMC9470217.*

13.NICE. *Baricitinib for treating severe alopecia areata [TA926]. October 25, 2023*

14.Miot HA, Criado PR, Castro CC, Ianhez M, Talhari C, Ramos P. *JAK-STAT pathway inhibitors in dermatology. An Bras Dermatol. 2023;98:656-77.*

12. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT

Brasília, 22/04/2024.