

**Baricitinibe em monoterapia para tratamento de
pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 e que
necessitam de oxigênio**

Tecnologia: Baricitinibe (Olumiant®)

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

Demandante: Eli Lilly do Brasil Ltda.

Introdução: Devido ao seu mecanismo de ação ser capaz de modular a atividade da IL-6, uma das principais citocinas responsáveis por desencadear resposta hiperinflamatória nos pacientes acometidos com COVID-19, o imunomodulador baricitinibe, se apresentou como estratégia promissora no tratamento de pacientes com COVID-19 que tiveram comprometimento pulmonar devido a resposta hiperinflamatória desencadeada pela tempestade de citocinas característica na infecção por SARS-COV2(1).

Comentários:

- 1- A ativação da via NF-Kb e STAT-3 é central para a patogênese e sequelas da COVID-19. STAT-3 se liga fisicamente a PAK1 (quinase 1 ativada por P21) e aumenta a transcrição de interleucina 6 (IL-6). A “tempestade de citocinas” típica da COVID-19 grave envolve regulação positiva mediada por STAT-3 de citocinas pró-inflamatórias, TNF α e IL-6 em macrófagos. Além disso, o STAT-3 induz proteína C-reativa que regula os níveis de PAI-1. STAT-3 é diretamente responsável por ativar a transcrição do gene da IL-6 que leva

ainda a um aumento de TGF- β causando fibrose. Os receptores PD-L1 presentes nas células endoteliais são ativados por STAT-3 causando linfopenia de células (linfócitos) T. Medicamentos e procedimentos que atuem nestas vias podem representar um benefício real no manejo e prevenção de sequelas da COVID-19.

Fonte: Matsuyama T, Kubli SP, Yoshinaga SK, et al. An aberrant STAT pathway is central to COVID-19. *Cell Death Differ.* 2020;27:3209–25 - <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00633-7>.

- 2- Trata-se de proposta de “reposicionamento” de medicamento – o Baricitinibe é um medicamento utilizado para tratamento de artrite reumatoide. Trata-se de um inibidor da janus quinase, impedindo a fosforilação e ativação de STATs, ou seja, impede a comunicação celular envolvida com hematopoese, defesas do organismo e inflamação.
- 3- Existem medicamentos e procedimentos com proposta de “reposicionamento” com mecanismos de ação semelhantes considerando a atuação na tempestade de citocinas, **com custo infinitamente mais baixo**. Exemplos: ivermectina, ozonioterapia

Ivermectina:

<https://www.nature.com/articles/s41429-021-00491-6.pdf>

The Journal of Antibiotics (2022) 75:60–71
<https://doi.org/10.1038/s41429-021-00491-6>



JARA
Japan Antibiotics
Research Association

 The Society for
Actinomycetes Japan

REVIEW ARTICLE



The mechanisms of action of ivermectin against SARS-CoV-2—an extensive review

Asiya Kamber Zaidi ¹ · Puya Dehgani-Mobaraki ¹

Received: 20 October 2021 / Revised: 9 November 2021 / Accepted: 10 November 2021 / Published online: 21 December 2021
© The Author(s), under exclusive licence to the Japan Antibiotics Research Association 2021

Abstract

Considering the urgency of the ongoing COVID-19 pandemic, detection of new mutant strains and potential re-emergence of novel coronaviruses, repurposing of drugs such as ivermectin could be worthy of attention. This review article aims to discuss the probable mechanisms of action of ivermectin against SARS-CoV-2 by summarizing the available literature over the years. A schematic of the key cellular and biomolecular interactions between ivermectin, host cell, and SARS-CoV-2 in COVID-19 pathogenesis and prevention of complications has been proposed.

- A ivermectina “reduziu drasticamente” a relação IL-6/IL-10, modulando os resultados (desfechos) da infecção.

Fonte: De Melo GD, Lazarini F, Larrous F, et al. Attenuation of clinical and immunological outcomes during SARS-CoV-2 infection by ivermectin. *EMBO Mol Med.* 2021;13:e14122. – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34170074/>

- Ação como imunomodulador no tecido pulmonar e olfato
Nenhum déficit olfativo foi observado em mulheres tratadas com ivermectina; ivermectina reduziu drasticamente a relação IL-6/IL-10 no pulmão

Fonte: De Melo GD, Lazarini F, Larrous F, et al. Attenuation of clinical and immunological outcomes during SARS-CoV-2 infection by ivermectin. *EMBO Mol Med.* 2021;13:e14122. – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34170074/>

Ozonioterapia:

O ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 é uma opção clinicamente relevante por sua ação inibitória de citocinas pró-inflamatórias potencializadas por respostas imunológicas.

O ozônio, durante sua administração, libera antagonistas inflamatórios, tais como interleucina 10 (IL-10) além de suprimir a citotoxicidade autorreativa celular. Pesquisas realizadas com ozônio medicinal sugerem que tais interleucinas não ultrapassarão os níveis fisiológicos, devido aos mecanismos contrarreguladores que também possuem caráter fisiológico, produzidas pelo ozônio

Fontes:

Mapa de evidencias científicas da Ozonioterapia Médica - BIREME/OPAS/OMS - SOBOM – WFOT - <https://mtci.bvsalud.org/pt/efetividade-clinica-da-ozonioterapia-medica/>

Mapa de evidencias da Ozonioterapia na COVID-19 - BIREME/OPAS/OMS – SOBOM - <https://public.tableau.com/app/profile/bireme/viz/ozonioterapia-covid-pt/evidence-map>

Al-Jaziri A. A.; Mahmoodi, S. M. Painkilling Effect Of Ozone-Oxygen Injection On Spine And Joint Osteoarthritis. *Saudi Med J.*, V. 29, N. 4, P. 553-557, 2008.

Chang, J. D.; Lu, H.S.; Chang, Y.F.; Wang, D. Ameliorative Effect Of Ozone On Cytokine Production In Mice Injected With Human Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblast Cells. *Rheumatol Int.* 26:142-151, 2005.

Elvis A. M.; Ekta, J. S. Ozone Therapy: A Clinical Review. *J Nat Sci Biol Med.*; 2:66-70, 2011.

Famy, Z. Et Al. German Medical Association Of Ozone Application In Prevention And Therapy 2008; (4) 43-90. www.Ozongesellschaft.De, Info@Ozongesellschaft.Com.

Huanqui, C.; Cruz, M.; Miranda, A.; Poblete, P.; Mamani, R. Eficacia Y Seguridad Del Ozono Intraarticular En Artrosis De Rodilla Refractaria Al Tratamiento. Rev. Perú Reum. Vol 12, Nº 1, P. 19–24, 2006.

Lu, J. Et Al. A Role For Kalirin-7 In Nociceptive Sensitization Via Activity-Dependent Modulation Of Spinal Synapses. Nat. Commun. 6, 6820 (2015).

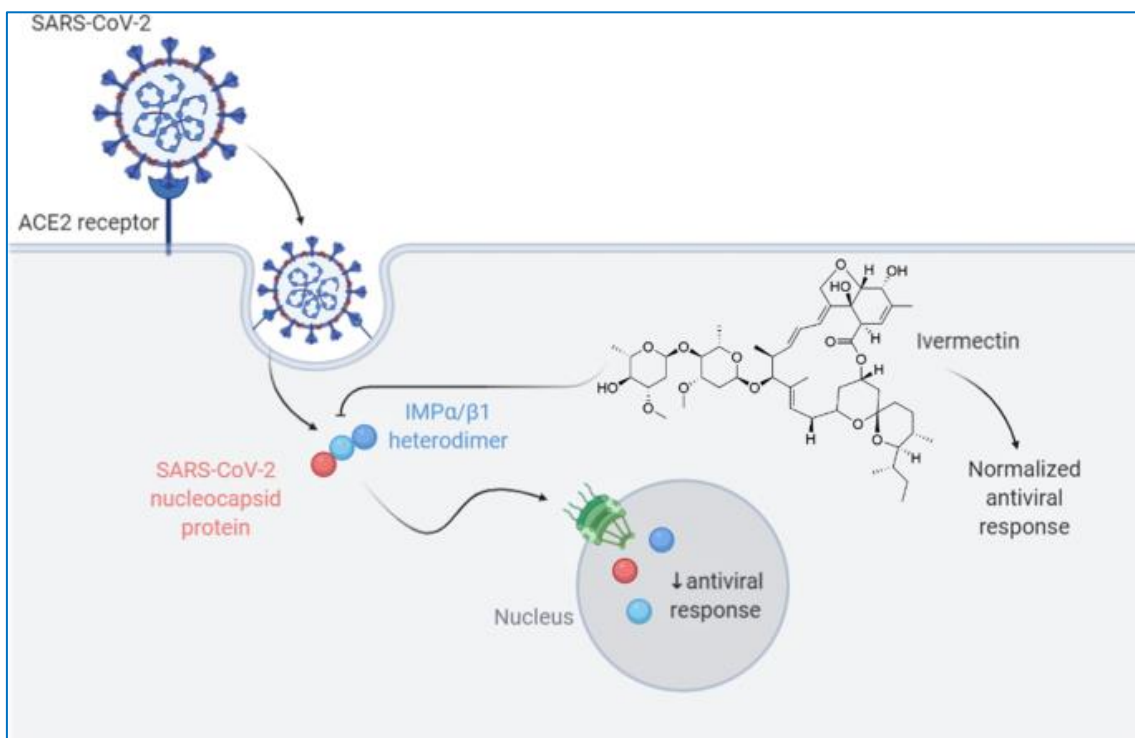
Luo, C. Et Al. Presynaptically Localized Cyclic Gmp- Dependent Protein Kinase 1 Is A Key Determinant Of Spinal Synaptic Potentiation And Pain Hypersensitivity. Plos Biol. 10, E1001283 (2012).

Johnson D. S. Chang, Hou-Shan Lu, Ye-Fun Chang & David Wang. Ameliorative effect of ozone on cytokine production in mice injected with human rheumatoid arthritis synovial fibroblast cells. *Rheumatology International* volume 26, pages142–151 (2005) - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15570426/>

- 4- Efeitos colaterais do Baricitinibe: comentários no item “evidências clínicas”: “eventos adversos relacionados ao tratamento (28 dias) e descontinuação por evento adverso (28 dias) apresentou algumas preocupações” serão melhor detalhados a frente.

Perfil de segurança da ivermectina:

A revisão do perfil toxicológico e alguns potenciais efeitos terapêuticos da ivermectina com base na recomendação de dose atual, aponta para a combinação de segurança com efeitos colaterais mínimos.



Fonte: <https://eurimedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-022-00645-8>

Perfil de segurança da ozonioterapia:

A Ozonioterapia é considerada uma prática segura desde que sejam seguidas orientações e protocolos desenvolvidos a partir das experiências terapêuticas e mais recentemente dos conhecimentos baseados em evidências científicas. Jamais deve ser ministrado por via respiratória, pois é altamente tóxico para o epitélio pulmonar. Mesmo em concentrações baixas de ozônio, é preciso prestar atenção para que nem o paciente nem os operadores sejam expostos à inalação do ozônio, sendo esta a única via potencial de tóxica.

Uma pesquisa pela Sociedade Médica Alemã de Ozonioterapia em 1980, junto a 644 especialistas em Ozonioterapia, documentou 40 casos de efeitos colaterais em 5.579.238 tratamentos realizados em 384.775 pacientes, o que significa um risco de 0,0007%, tornando a Ozonioterapia uma das mais seguras terapias médicas. Há estudos incluindo 6665 pacientes que avaliam a eficácia da Ozonioterapia em hérnia de disco lombar.

Jacobs (1982) realizou em sua tese de doutorado todos os possíveis efeitos adversos da Ozonioterapia. Apesar da chamada "toxicidade" do ozônio, a incidência é de apenas 0,0007%, um dos mais baixos da medicina. Quatro mortes por injeção direta de ozônio intravenosa foram incluídas nos dados e, desde então todas as associações de terapia de ozônio desaconselham este método.

Em Cuba, foram realizados diferentes testes toxicológicos utilizando animais, com o objetivo de comprovar a segurança da administração da terapia de ozônio. Foi realizado um estudo teratogênico do ozônio medicinal por insuflação retal, durante 10 sessões, do 6º ao 15º dia de gestação. Os animais foram divididos em 3 grupos (grupo 1- controle, sem qualquer tratamento; grupo 2- tratados com 1 mL de ozônio a uma concentração de 34 µg / mL (150 µg / kg); grupo 3- tratados com 4 mL de ozônio a uma concentração de 90 µg / mL (1600 µg / kg). Como resultado, nenhum efeito tóxico foi observado nas ratas grávidas submetidas ao tratamento com ozônio. O ganho de peso materno não mostrou diferenças significativas entre os grupos, nem os demais indicadores (número de corpos lúteos, implantes, fetos vivos e mortos, reabsorções). Em relação à morfologia fetal, não foram observadas malformações externas, esqueléticas ou viscerais. O peso e o comprimento crânio-caudal não mostraram diferenças significativas entre os grupos. Portanto, o estudo conclui que não foram encontrados efeitos teratogênicos ou embriotóxicos após a aplicação do ozônio por insuflação retal nas doses estudadas (CEPERO, 2018).

As concentrações terapêuticas adequadas de ozônio e os efeitos adversos as publicações trazem dados divergentes. Para evitar a toxicidade do ozônio, o mesmo precisa ser controlado e usado com cuidados. Sua correta administração praticamente inviabiliza a chance de acontecer reação adversas, principalmente pela não opressão das defesas antioxidantes. Para evitar essa toxicidade e oferecer o estresse oxidativo adequado, a faixa de concentração de ozônio deve ser de 40-70 µg/ml, dependendo do estágio da doença do paciente e de sua condição sistêmica (ALTMAN et al., 1996; BOCCI et al., 2006).

Como também mencionado por Jacobs (1982) onde foi concluído que os efeitos relacionados à ozonioterapia são SEMPRE devidos a imperícia e, portanto, é fundamental ensinar e fazer bem as diferentes técnicas. Portanto, a Ozonioterapia judiciosamente praticada atinge excelentes resultados terapêuticos associados a uma baixíssima taxa de complicações.

Fontes:

Altman, R. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and therapeutic criteria committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*, v. 29, n. 8, p. 1039-1049, 1986.

Bocci, Velio Alvaro. Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy. *State of the Art.*, v. 37, p. 425–435, 2006.

Cepero, Silvia Menendez. Ozone Therapy: Teratogenic study of ozone. Possible indications in obstetrics and gynecology [abstract]. *Journal of Ozone therapy*, v.2, n.2, 2018.

Jacobs, M. T. "Adverse Effects and Typical Complications in Ozone-Oxygen Therapy", *Ozonachrichten*, p. 193-201, 1982.

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

Comentários: É um medicamento com potencial, embora o número de mortes evitadas não seja excelente. No entanto, existem opções terapêuticas mais seguras e com custo mais baixo.

Evidências clínicas: Para seleção das evidências clínicas a serem avaliadas, foi conduzida uma revisão sistemática da literatura, que buscou ensaios clínicos randomizados, estudos de mundo real e revisões sistemáticas que avaliassem o baricitinibe como monoterapia ou associado a terapia padrão (corticóides sistêmicos) no tratamento de pacientes adultos com COVID-19, hospitalizados e que necessitam de suplementação de oxigênio. O risco de viés foi avaliado pela ferramenta Risk of Bias versão 2 da Cochrane e a qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE. Seis artigos foram incluídos na revisão sistemática, sendo dois ensaios clínicos randomizados (ECR), **um estudo de mundo real** e três revisões sistemáticas com meta-análise (RSMA), sendo uma delas meta-análise em rede.

Os dois ECR de fase 3 (n=1.626) compararam o tratamento do baricitinibe com terapia padrão. O estudo de mundo real (n = 197)(4) comparou a associação do baricitinibe mais dexametasona versus dexametasona em monoterapia. As três revisões sistemáticas (RS) sintetizaram evidências de 87 estudos, porém em ambas as RS só havia um estudo de interesse para nossa síntese de evidências. Dentre os desfechos avaliados, houve uma redução significativa da mortalidade nos pacientes do grupo baricitinibe mais terapia padrão comparado àqueles que receberam apenas terapia padrão após 28 dias: 62/764 (8,1%) vs. 100/761 (13,1%), com um HR 0,57 [IC 95% 0,41-0,78]; p=0,0018. Já os demais desfechos, em sua grande maioria não apresentaram diferença significativas que favorecessem o uso de uma terapia ou outra, com exceção **(exceção)** do desfecho de probabilidade de melhora clínica em 14 dias, que inicialmente se apresentou favorável com o uso de baricitinibe mais terapia padrão comparado àqueles que receberam apenas terapia padrão com OR 1,28 [IC 95% 1,05-1,56]; p=0,017 no estudo COV-BARRIER, porém nos demais estudos que avaliaram o mesmo desfecho não se observou diferenças estatisticamente significativa entre as diferentes terapias. **A qualidade das evidências apresentadas nas RS foram de criticamente baixa a moderada, enquanto que nos ECR**

os desfechos: desfecho composto; probabilidade de melhora clínica (14 dias); tempo para recuperação; eventos adversos relacionados ao tratamento (28 dias) e descontinuação por evento adverso (28 dias) apresentou algumas preocupações, assim como os desfechos redução da mortalidade por todas as causas (30 dias), progressão para uso de ventilação e duração da hospitalização, avaliados no estudo de mundo real. Segundo a Avaliação GRADE, dentre os desfechos críticos avaliados pelos ECR, os desfechos mortalidade por todas as causas em 28 e 60 dias tiveram um resultado com nível de confiança considerado alto. Já o desfecho eventos adversos sérios foi listado como nível de confiança moderado, enquanto a confiança no resultado do desfecho composto foi considerada baixa.

Comentários:

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

- 1- Estudos de “vida-real” não constam na lista de tipos de estudos que devem ser considerados pela CONITEC, sendo ainda questionável a sua adoção para fins de incorporação de novas tecnologias.
- 2- Número de pacientes analisados pequeno se consideramos a possível aplicação em toda a população potencialmente beneficiada, em especial pelo risco de eventos adversos.
- 3- Os eventos adversos incluíram:

Muito comum: ALT (enzima hepática) $\geq 3 \times$ LSN; AST $\geq 3 \times$ LSN.

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

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

“Os eventos adversos (EAs) de graus 3 ou 4 ocorreram em 40,7% e 46,8% dos pacientes dos nos grupos baricitinibe + rendesivir e placebo + rendesivir, respectivamente. **Os EAs de graus 3 ou 4 que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes foram hiperglicemia, anemia, redução da contagem de**

leucócitos e lesão renal aguda. A proporção de pacientes com tromboembolismo venoso como EA grave ou não graves foi similar entre os grupos (baricitinibe + rendesivir: 4,1%; placebo + rendesivir: 3,1%), com uma diferença de 1,0% (IC 95%: -1,3 a 3,3).”

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

Comentários: Extremamente caro.

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

Experiências internacionais: Tanto a National Institute of Health (NIH) quanto o National Health and Medical Research Council (NHMRC) recomendam o uso do baricitinibe em associação com dexametasona para o tratamento de pacientes que necessitam de oxigênio

através de um dispositivo de alto fluxo ou ventilação não invasiva. Além disso, a Therapeutics and COVID-19: living guideline produzida e atualizada constantemente pela Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou em 14 de janeiro de 2022 um parecer com fortes recomendações para o uso de baricitinibe como alternativa aos bloqueadores dos receptores da interleucina-6 (IL-6), em combinação com corticosteroides, em pacientes com COVID19 grave ou crítico.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico:

Considerações finais: Avaliação econômica conduzida pelo demandante indica que R\$ 1909 e R\$ 1577 precisam ser investidos com baricitinibe mais terapia padrão para ganho de, respectivamente, de 1 QALY e 1 ano de vida na comparação com terapia padrão, ou seja, os parâmetros de custo-efetividade identificados ainda que não sugerem economia com baricitinibe mais terapia padrão, sugerem uso mais eficiente de recursos do que o contexto sem a intervenção. Em nossa análise crítica, destacamos que é importante considerar que se a incorporação for recomendada e aprovada, mas com compras descentralizadas e sem condicionante de preço, o preço de compra pode ser, aproximadamente, cinco vezes maior do que o apresentado nesta análise, de forma que as RCEI poderão ser de R\$ 11045 e R\$ 9124 para ganho de, respectivamente, de 1 QALY e 1 ano de vida na comparação com terapia padrão. O impacto orçamentário estimado pelo demandante seria da ordem de R\$ 1,5 milhões para tratamento de 3.462 pacientes ao longo de 5 anos. Em nossa análise crítica, destacamos que é importante considerar que há substancial incerteza na projeção de hospitalizações por COVID-19 (2022-2026), tendo em vista as incertezas relacionadas à hesitação vacinal para esquema completo ou dose de reforço, duração da imunização promovida por vacinas, duração da imunização promovida por infecções por COVID-19 anteriores, resposta das vacinas a novas variantes da COVID-19, entre outros. Aliado a isso, assumir uma participação de mercado conservadora de que no primeiro ano do modelo (2022) apenas 15% da população elegível utilizará baricitinibe mais terapia padrão pode subestimar substancialmente o real impacto orçamentário.

Reconhecemos que uma vez incorporado, não é possível que 100% da população elegível tenha acesso a baricitinibe, uma vez que o ano de 2022 já está em curso e devido ao tempo necessário para avaliação de demanda, compra e distribuição da tecnologia. Assim, entendemos que seria recomendável a apresentação de análise em que 30% da população elegível utilizaria baricitinibe no primeiro ano, com incrementos de 20% ao ano e estabilização em 70%. Nessa proposta de participação de mercado e considerando os mesmos valores para demais parâmetros do modelo, o impacto orçamentário incremental com a intervenção seria de R\$ 2.955.370, ou seja, cerca de duas vezes o estimado pelo demandante.

Comentários: Argumentação indutiva para “concluir” sobre o suposto benefício do medicamento, aumentando a % de população elegível, com consequente aumento do custo no orçamento brasileiro.