

CDS03DEZ25



OLUMIANT®
baricitinibe

APRESENTAÇÕES

OLUMIANT é apresentado na forma de comprimidos revestidos com 2 ou 4 mg de baricitinibe, em embalagens contendo 30 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS E ACIMA DE 30 Kg

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

baricitinibe.....2 ou 4 mg

Excipientes: manitol, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, lecitina de soja e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Artrite reumatoide

OLUMIANT em monoterapia ou em combinação com metotrexato (MTX) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs não biológicos e biológicos).

Dermatite atópica

OLUMIANT é indicado para o tratamento de pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave, que são candidatos à terapia sistêmica.

Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19)

OLUMIANT é indicado para o 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.

Alopecia areata

OLUMIANT é indicado para o tratamento de pacientes adultos e adolescentes, com idade igual ou superior a 12 anos e com peso ≥ 30 kg com alopecia areata grave.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Artrite reumatoide

A eficácia e a segurança de OLUMIANT foram avaliadas em quatro estudos randomizados, duplo-cegos e multicêntricos em pacientes com artrite reumatoide ativa, diagnosticada de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e da Liga Europeia contra o Reumatismo 2010. Pacientes acima de 18 anos de idade foram elegíveis caso pelo menos 6 articulações sensíveis e 6 articulações edemaciadas estivessem presentes na visita basal.

O Estudo I (RA-BEGIN) foi um estudo de 52 semanas de OLUMIANT, em monoterapia e em associação com metotrexato em 588 pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave, sem tratamento anterior com drogas convencionais ou biológicas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs), e que haviam recebido ≤ 3 doses de metotrexato. Os pacientes receberam OLUMIANT 4 mg uma vez ao dia, OLUMIANT 4 mg uma vez ao dia mais metotrexato, ou metotrexato. A dose de metotrexato foi aumentada ao longo de um período de 8 semanas. A partir da semana 24, pacientes não responsivos foram resgatados para receber OLUMIANT 4 mg uma vez ao dia mais metotrexato. Os pacientes foram avaliados quanto à atividade da doença, função física, progressão radiográfica do dano articular e resultados relatados pelo paciente. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que obteve uma resposta ACR20 na semana 24.

O Estudo II (RA-BEAM) foi um estudo clínico de 52 semanas em 1.307 pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave que apresentaram resposta inadequada ao metotrexato. Os pacientes receberam OLUMIANT 4 mg uma vez ao dia, adalimumabe 40 mg via subcutânea a cada 2 semanas, ou placebo. Todos os pacientes receberam metotrexato de base. A partir da semana 16, pacientes não responsivos puderam ser resgatados para receber OLUMIANT 4 mg uma vez ao dia. Na semana 24, todos os pacientes tratados com placebo que não foram resgatados passaram a receber OLUMIANT 4 mg uma vez ao dia. Os pacientes foram avaliados quanto à atividade da doença, função física, progressão radiográfica do dano articular e resultados relatados pelo paciente. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que obteve uma resposta ACR20 na semana 12. O estudo também avaliou a eficácia de baricitinibe *versus* adalimumabe.

O Estudo III (RA-BUILD) foi um estudo clínico de 24 semanas em 684 pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave que apresentaram resposta inadequada ou intolerância às DMARDs convencionais (cDMARDs). Os pacientes receberam OLUMIANT 2 mg ou 4 mg uma vez ao dia, ou placebo, em adição ao tratamento de base existente com cDMARDs. A partir da semana 16, pacientes não responsivos puderam ser resgatados para receber OLUMIANT 4 mg uma vez ao dia. Os pacientes foram avaliados quanto à atividade da doença, função física, progressão radiográfica do dano articular e resultados relatados pelo paciente. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que obteve uma resposta ACR20 na semana 12.

O Estudo IV (RA-BEACON) foi um estudo clínico de 24 semanas em 527 pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave que apresentaram resposta inadequada ou intolerância a ≥ 1 terapia com inibidor de TNF $\pm$ outras DMARDs biológicas (TNFi-IR). Os pacientes receberam OLUMIANT 2 mg ou 4 mg uma vez ao dia, ou placebo, em adição ao tratamento de base com cDMARD. A partir da semana 16, pacientes não responsivos puderam ser resgatados para receber OLUMIANT 4 mg uma vez ao dia. Os pacientes foram avaliados quanto à atividade da doença, função física e resultados relatados pelo paciente. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que obteve uma resposta ACR20 na semana 12.

O Estudo V (RA-BEYOND) é um estudo de extensão em longo prazo, atualmente em andamento, em pacientes com artrite reumatoide que concluíram os Estudos I-IV, ou que concluíram um estudo de fase 2. O objetivo principal é avaliar a segurança e a tolerabilidade de OLUMIANT. Outro objetivo é avaliar a eficácia da redução da dose de OLUMIANT de 4 mg para 2 mg em pacientes que obtiveram um nível sustentado de baixa atividade da doença com OLUMIANT 4 mg uma vez ao dia.

Resposta clínica

Os percentuais de pacientes tratados com OLUMIANT que obtiveram respostas ACR20, ACR50 e ACR70, remissão clínica conforme medido pelo Índice Simplificado de Atividade da Doença (SDAI) $\leq 3,3$ e Pontuação de Atividade da Doença (DAS28-hsCRP) $< 2,6$ nos Estudos I, II, III e IV são apresentados nas Tabelas 1 e 2.

Pacientes tratados com OLUMIANT apresentaram taxas mais elevadas de resposta ACR, remissão clínica e DAS28-hsCRP $< 2,6$ *versus* pacientes tratados com metotrexato na semana 24 (Estudo I) ou pacientes tratados com placebo na semana 12 (Estudos II-IV) (Tabelas 1 e 2).

No Estudo II, foram observadas taxas de resposta ACR20 significativamente mais elevadas (Figura 1) e melhoras em todas as pontuações dos componentes individuais de ACR em uma semana com OLUMIANT 4 mg *versus* placebo, em pacientes que administraram metotrexato de base, e estas foram mantidas por 24 semanas. Na semana 12, pacientes tratados com OLUMIANT 4 mg mais metotrexato de base apresentaram uma taxa de resposta ACR20 mais elevada do que pacientes tratados com adalimumabe 40 mg a cada duas semanas mais metotrexato (Tabela 1).

Tabela 1: Taxas de Resposta ACR

Percentual de Pacientes											
Sem DMARD			MTX-IR			cDMARD-IR			TNFi-IR		
Estudo I (RA-BEGIN)			Estudo II (RA-BEAM)			Estudo III (RA-BUILD)			Estudo IV (RA-BEACON)		
MTX	OLUMIANT 4 mg/dia (IC 95%) ^a	OLUMIANT 4 mg/dia	Placebo + MTX	OLUMIANT 4 mg/dia	Adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas	Placebo + cDMARDs	OLUMIANT 2 mg/dia +	OLUMIANT 4 mg/dia +	Placebo + cDMARDs	OLUMIANT 2 mg/dia +	OLUMIANT 4 mg/dia +

			+ MTX (IC 95%) ^a		+ MTX (IC 95%) ^a	+ MTX (IC 95%) ^a		cDMARDs (IC 95%) ^a	cDMARDs (IC 95%) ^a		cDMARDs (IC 95%) ^a	cDMARDs (IC 95%) ^a
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR 20												
Semana 12 %	59	79 (10,8; 29,3) ^b	77 (9,4; 26,9) ^b	40	70 (23,5; 35,4) ^b	61 (1,7; 15,1) ^b	39	66 (17,6; 35,3) ^b	62 (13,2; 31,2) ^b	27	49 (11,7; 31,5) ^b	55 (18,2; 37,9) ^b
Semana 24 %	62	77 (5,5; 24,1) ^b	78 (7,7; 24,8) ^b	37	74 (31,5; 43,0) ^b	66 (1,1; 14,0) ^b	42	61 (10,0; 28,0) ^b	65 (14,2; 32,0) ^b	27	45 (7,7; 27,4) ^b	46 (9,2; 28,9) ^b
Semana 52 %	56	73 (7,6; 26,9) ^b	73 (7,9; 25,8) ^b	NA ^c	71	62 (3,1; 16,3) ^b	-	-	-	-	-	-
ACR 50												
Semana 12 %	33	55 (11,8; 31,9) ^b	60 (18,0; 36,3) ^b	17	45 (22,6; 33,7) ^b	35 (3,3; 16,9) ^b	13	34 (13,4; 28,4) ^b	33 (13,3; 28,3) ^b	8	20 (5,0; 19,3) ^b	28 (12,5; 28,0) ^b
Semana 24 %	43	60 (6,3; 26,6) ^b	63 (10,6; 29,2) ^b	19	51 (25,6; 36,9) ^b	45 (-1,9; 12,0)	21	41 (11,7; 28,3) ^b	44 (14,2; 30,9) ^b	13	23 (1,9; 17,9) ^b	29 (8,0; 24,7) ^b
Semana 52 %	38	57 (9,5; 29,7) ^b	62 (15,0; 33,5) ^b	NA ^c	56	47 (1,9; 15,8) ^b	-	-	-	-	-	-
ACR 70												
Semana 12 %	16	31 (6,4; 23,8) ^b	33 (9,8; 25,8) ^b	5	19 (10,2; 18,1) ^b	13 (1,2; 11,2) ^b	3	18 (9,4; 20,3) ^b	18 (9,5; 20,5) ^b	2	13 (5,0; 15,8) ^b	11 (3,9; 14,2) ^b
Semana 24 %	21	42 (11,2; 30,2) ^b	40 (9,5; 26,7) ^b	8	30 (17,1; 26,5) ^b	22 (1,9; 14,0) ^b	8	25 (10,8; 24,1) ^b	24 (9,8; 22,9) ^b	3	13 (4,1; 15,5) ^b	17 (7,4; 19,7) ^b
Semana 52 %	25	42 (7,2; 26,6) ^b	46 (11,9; 29,7) ^b	NA ^c	37	31 (-0,0; 13,1)	-	-	-	-	-	-

^a Intervalo de confiança de 95% para a diferença na taxa de resposta entre o tratamento com OLUMIANT e metotrexato, ou entre OLUMIANT mais metotrexato e metotrexato (Estudo I); entre o tratamento com OLUMIANT e placebo, ou entre o tratamento com OLUMIANT e adalimumabe (Estudo II); entre o tratamento com OLUMIANT e placebo (Estudo III, Estudo IV).

^b $p \leq 0,05$ para a comparação entre monoterapia com OLUMIANT ou OLUMIANT mais metotrexato e monoterapia com metotrexato (Estudo I); entre o tratamento com OLUMIANT e placebo ou adalimumabe (Estudo II); entre o tratamento com OLUMIANT e placebo (Estudo III, Estudo IV).

^c NA = não aplicável, tratamento com placebo somente pelas primeiras 24 semanas.

Tabela 2: Remissão Clínica (SDAI $\leq 3,3$) e DAS28-hsCRP $< 2,6$

	Percentual de Pacientes											
	Sem DMARD			MTX-IR			cDMARD-IR			TNFi-IR		
	Estudo I (RA-BEGIN)			Estudo II (RA-BEAM)			Estudo III (RA-BUILD)			Estudo IV (RA-BEACON)		
	MTX	OLUMIANT 4 mg/dia (IC 95%) ^a	OLUMIANT 4 mg/dia + MTX (IC 95%) ^a	Placebo + MTX	OLUMIANT 4 mg/dia + MTX (IC 95%) ^a	Adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas + MTX (IC 95%) ^a	Placebo + cDMARDs	OLUMIANT 2 mg/dia + cDMARDs (IC 95%) ^a	OLUMIANT 4 mg/dia + cDMARDs (IC 95%) ^a	Placebo + cDMARDs	OLUMIANT 2 mg/dia + cDMARDs (IC 95%) ^a	OLUMIANT 4 mg/dia + cDMARDs (IC 95%) ^a
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
SDAI $\leq 3,3$^b												
Semana 12 %	6	14 (1,4; 13,9) ^c	20 (7,1; 19,6) ^c	2	8 (3,8; 9,3) ^c	7 (-2,6; 4,9)	1	9 (4,4; 12,2) ^c	9 (4,1; 11,8) ^c	2	2 (-2,3; 3,5)	5 (-0,4; 7,1)
Semana 24 %	10	22 (3,9; 19,2) ^c	23 (5,3; 19,3) ^c	3	16 (9,3; 16,5) ^c	14 (-2,6; 7,3)	4	17 (7,2; 18,1) ^c	15 (5,7; 16,3) ^c	2	5 (-1,5; 6,1)	9 (2,0; 11,5) ^c

Semana 52 %	13	25 (3,1; 19,3) ^c	30 (9,2; 24,6) ^c	NA ^d	23	18 (-0,8; 10,3)	-	-	-	-	-	-
DAS28-hsCRP < 2,6^e												
Semana 12 %	16	28 (3,4; 20,5) ^c	36 (12,0; 28,2) ^c	4	24 (15,9; 24,4) ^c	19 (-0,4; 11,0)	9	26 (10,2; 23,7) ^c	26 (10,0; 23,5) ^c	4	11 (1,5; 12,4) ^c	16 (6,2; 18,6) ^c
Semana 24 %	24	40 (6,9; 26,0) ^c	40 (7,9; 25,4) ^c	8	34 (21,9; 31,6) ^c	32 (-3,9; 9,2)	11	31 (12,9; 27,2) ^c	33 (15,2; 29,8) ^c	6	11 (-1,2; 10,5)	21 (8,2; 22,2) ^c
Semana 52 %	24	44 (10,6; 29,8) ^c	49 (16,2; 33,8) ^c	NA ^d	40	39 (-6,3; 7,4)	-	-	-	-	-	-

^a Intervalo de confiança de 95% para a diferença na taxa de resposta entre o tratamento com OLUMIANT e metotrexato, ou entre OLUMIANT mais metotrexato e metotrexato (Estudo I); entre o tratamento com OLUMIANT e placebo, ou entre o tratamento com OLUMIANT e adalimumabe (Estudo II); entre o tratamento com OLUMIANT e placebo (Estudo III, Estudo IV).

^b Índice Simplificado de Atividade da Doença.

^c $p \leq 0,05$ para a comparação entre monoterapia com OLUMIANT ou OLUMIANT mais metotrexato e a monoterapia com metotrexato (Estudo I); entre o tratamento com OLUMIANT e placebo ou adalimumabe (Estudo II); entre o tratamento com OLUMIANT e placebo (Estudo III, Estudo IV).

^d NA = não aplicável, tratamento com placebo somente pelas primeiras 24 semanas.

^e Pontuação de Atividade da Doença 28-proteína C-reativa de sensibilidade elevada.

O efeito do tratamento com OLUMIANT nos componentes dos critérios de resposta ACR para o Estudo II e Estudo IV é apresentado na Tabela 3. Resultados semelhantes foram observados nos Estudos I e III.

Tabela 3: Componentes da Resposta ACR nas Semanas 12 e 24 nos Estudos II e IV^a

	MTX-IR			TNFi-IR		
	Estudo II (RA-BEAM)			Estudo IV (RA-BEACON)		
	Placebo + MTX	OLUMIANT 4 mg/dia + MTX	Adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas + MTX	Placebo + cDMARDs	OLUMIANT 2 mg/dia + cDMARDs	OLUMIANT 4 mg/dia + cDMARDs
N	488	487	330	176	174	177
Número de Articulações Sensíveis (0-68)						
Visita Basal	23	23	23	28	31	28
Semana 12	15	10 (-6,7; -4,2) ^b	11 (-2,8; 0,0)	20	19 (-5,6; -0,2) ^b	14 (-8,0; -2,6) ^b
Semana 24	15	8 (-8,3; -5,7) ^b	9 (-2,5; 0,5)	19	19 (-4,5; 1,3)	14 (-7,5; -1,7) ^b
Número de Articulações Edemaciadas (0-66)						
Visita Basal	16	15	15	17	19	16
Semana 12	9	5 (-4,6; -3,0) ^b	6 (-1,7; 0,2)	12	10 (-3,9; -0,5) ^b	8 (-5,5; -2,1) ^b
Semana 24	9	5 (-5,1; -3,3) ^b	5 (-1,5; 0,5)	12	11 (-3,3; 0,6)	7 (-6,2; -2,4) ^b
Dor^c						
Visita Basal	60	62	61	65	62	66
Semana 12	43	29 (-17,2; -11,5) ^b	34 (-8,3; -2,0) ^b	55	46 (-13,2; -3,4) ^b	42 (-18,4; -8,6) ^b
Semana 24	43	27 (-19,0; -13,3) ^b	32 (-8,0; -1,6) ^b	54	43 (-15,4; -4,7) ^b	40 (-20,6; -10,0) ^b
Avaliação Global do Paciente^c						
Visita Basal	61	63	64	66	67	66
Semana 12	44	31 (-17,2; -11,8) ^b	35 (-7,7; -1,6) ^b	56	46 (-16,3; -6,6) ^b	43 (-18,9; -9,2) ^b
Semana 24	45	29 (-18,9; -13,3) ^b	33 (-7,1; -0,8) ^b	56	45 (-16,6; -6,3) ^b	40 (-21,1; -10,8) ^b
Avaliação Global do Médico^c						
Visita Basal	64	66	65	67	67	67
Semana 12	39	26 (-16,3; -11,3) ^b	31 (-8,4; -2,7) ^b	50	36 (-18,3; -8,6) ^b	32 (-22,8; -13,1) ^b
Semana 24	38	22 (-18,6; -13,2) ^b	27 (-8,3; -2,2) ^b	46	37 (-14,7; -3,9) ^b	32 (-19,5; -8,8) ^b
Índice de Incapacidade (HAQ-DI)^d						
Visita Basal	1,55	1,57	1,59	1,78	1,71	1,74
Semana 12	1,21	0,90 (-0,38; -0,26) ^b	1,02 (-0,17; -0,03) ^b	1,59	1,31 (-0,31; -0,10) ^b	1,31 (-0,34; -0,13) ^b
Semana 24	1,20	0,81 (-0,47; -0,33) ^b	0,95 (-0,20; -0,04) ^b	1,59	1,29 (-0,35; -0,12) ^b	1,27 (-0,39; -0,17) ^b
hsCRP (mg/L)						

Visita Basal	19,7	22,2	21,8	20,6	19,9	19,8
Semana 12	18,6	6,8 (-14,6; -10,5) ^b	9,1 (-4,8; -0,3) ^b	19,9	13,5 (-10,1; -2,5) ^b	9,8 (-13,8; -6,3) ^b
Semana 24	18,5	7,0 (-14,3; -10,1) ^b	10,2 (-5,8; -1,1) ^b	21,7	13,4 (-12,4; -4,1) ^b	10,3 (-15,5; -7,1) ^b

^a Os dados apresentados são médias nas semanas 12 e 24 e intervalo de confiança de 95% para a diferença entre o tratamento com OLUMIANT e placebo, ou entre o tratamento com OLUMIANT e adalimumabe.

^b $p \leq 0,05$ para a comparação entre o tratamento com OLUMIANT e placebo ou adalimumabe (Estudo II); comparação entre o tratamento com OLUMIANT e placebo (Estudo IV).

^c Escala analógica visual: 0 = melhor, 100 = pior.

^d Questionário de Avaliação da Saúde – Índice de Incapacidade: 0 = melhor, 3 = pior; 20 questões; 8 categorias: vestir-se e arrumar-se, levantar-se, comer, caminhar, higiene, alcance, aperto e atividades.

Os percentuais de pacientes que obtiveram resposta ACR20 e remissão clínica ($SDAI \leq 3,3$) por visita no Estudo II são apresentados nas Figuras 1 e 2, respectivamente. Em comparação com o placebo, melhoras estatisticamente significativas foram observadas começando na semana 1 para ACR20 e na semana 4 para as taxas de remissão clínica. Estas taxas foram mantidas na semana 52 em pacientes tratados com OLUMIANT. Foram observadas curvas de resposta semelhantes em pacientes tratados com OLUMIANT nos Estudos I, III e IV.

Figura 1: Percentual de Pacientes com ACR20

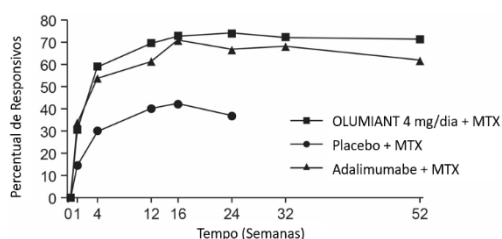
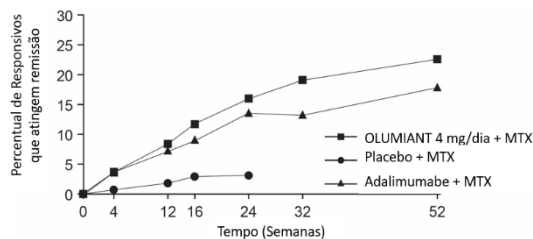


Figura 2: Percentual de Pacientes com Remissão Clínica ($SDAI \leq 3,3$)



Resultados relatados pelos pacientes

Registros eletrônicos diários de pacientes foram usados para avaliar a duração e a gravidade da rigidez articular matinal durante as primeiras 12 semanas dos Estudos II e III. No Estudo II, os pacientes tratados com OLUMIANT apresentaram duração mediana da rigidez articular matinal de 27 minutos em comparação com 60 minutos nos pacientes tratados com placebo e 37 minutos nos pacientes tratados com adalimumabe na semana 12. No Estudo II, os pacientes tratados com OLUMIANT apresentaram gravidade média da rigidez articular matinal de 3,0 em comparação com 4,1 para os pacientes tratados com placebo e 3,4 para pacientes tratados com adalimumabe na semana 12, utilizando uma escala de classificação numérica de 0-10, com 0 indicando ausência de rigidez articular.

No Estudo III, os pacientes tratados com OLUMIANT 4 mg e 2 mg apresentaram duração média da rigidez articular matinal de 34 minutos e 41 minutos, respectivamente, em comparação com 60 minutos nos pacientes tratados com placebo na semana 12. No Estudo III, a gravidade média da rigidez articular matinal em pacientes tratados com OLUMIANT 4 mg e 2 mg foi de 3,3 e 3,4, respectivamente, em comparação com 4,2 para os pacientes tratados com placebo na semana 12, utilizando uma escala de classificação numérica de 0-10, com 0 indicando ausência de rigidez articular.

Registros eletrônicos diários de pacientes também foram usados para avaliar a pontuação do pior cansaço durante as primeiras 12 semanas nos Estudos II e III. No Estudo II, os pacientes tratados com OLUMIANT apresentaram cansaço pior médio de 3,5 em comparação com 4,5 para os pacientes tratados com placebo e 4,0 para os pacientes tratados com adalimumabe na semana 12, utilizando uma escala de classificação numérica de 0-10, com 0 indicando ausência de cansaço. No Estudo III, os pacientes tratados com OLUMIANT 4 mg e 2 mg apresentaram cansaço pior

médio de 4,0 e 4,0, respectivamente, em comparação com 4,5 para os pacientes tratados com placebo na semana 12, utilizando uma escala de classificação numérica de 0-10, com 0 indicando ausência de cansaço.

O *status* global de saúde foi avaliado pela pesquisa de saúde do Formulário Resumido (SF-36). Nos Estudos I-IV, os pacientes que receberam OLUMIANT 4 mg demonstraram melhora maior desde a visita basal em comparação com metotrexato ou placebo na pontuação do componente físico do SF-36 na semana 12.

Resposta radiográfica

Três estudos foram conduzidos para avaliar o efeito de OLUMIANT no dano articular estrutural. A progressão do dano articular estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração desde a visita basal na Pontuação Total de Sharp modificada (mTSS) de van der Heijde e seus componentes, pontuação da erosão e pontuação do estreitamento do espaço articular, nas semanas 24 (Estudos I, II e III) e 52 (Estudos I e II). A proporção de pacientes sem progressão radiográfica (alteração de mTSS ≤ 0) também foi avaliada.

No Estudo I, OLUMIANT 4 mg mais metotrexato inibiram a progressão do dano articular estrutural (mTSS) em comparação com metotrexato nas semanas 24 e 52 (Tabela 4). As análises das pontuações da erosão e do estreitamento do espaço articular foram compatíveis com os resultados de mTSS. No grupo metotrexato, 68% dos pacientes não apresentaram progressão radiográfica na semana 24 em comparação com 76% dos pacientes tratados com OLUMIANT 4 mg e 81% dos pacientes tratados com OLUMIANT 4 mg mais metotrexato.

No Estudo II, OLUMIANT 4 mg mais metotrexato de base inibiram a progressão do dano articular estrutural em mTSS em comparação com placebo mais metotrexato de base na semana 24 (Tabela 4). As análises das pontuações da erosão e do estreitamento do espaço articular foram compatíveis com os resultados de mTSS. No grupo placebo mais metotrexato, 70% dos pacientes não apresentaram progressão radiográfica na semana 24, em comparação com 81% dos pacientes tratados com OLUMIANT 4 mg mais metotrexato e 83% dos pacientes tratados com adalimumabe mais metotrexato.

No Estudo III, OLUMIANT 2 mg e 4 mg mais cDMARDs de base inibiram a progressão do dano articular estrutural em mTSS em comparação com placebo mais cDMARDs na semana 24. As alterações médias ajustadas, desde a visita basal na Pontuação Total de Sharp (IC de 95% para as diferenças médias para OLUMIANT menos placebo), foram 0,70; 0,33 [-0,74; -0,01] e 0,15 [-0,92; -0,19] para placebo, OLUMIANT 2 mg e OLUMIANT 4 mg respectivamente, na semana 24. No grupo placebo, 74% dos pacientes não apresentaram progressão radiográfica na semana 24 em comparação com 72% dos pacientes tratados com OLUMIANT 2 mg e 80% dos pacientes tratados com OLUMIANT 4 mg.

Tabela 4: Alteração nas Pontuações Radiográficas desde a Visita Basal até as Semanas 24 e 52 nos Estudos I e II^a

	Sem DMARD Estudo I			Resposta Inadequada ao Metotrexato Estudo II		
	Metotrexato	OLUMIANT 4 mg/dia ^b	OLUMIANT 4 mg/dia + Metotrexato ^b	Placebo + Metotrexato	OLUMIANT 4 mg/dia ^b + Metotrexato	Adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas + Metotrexato ^c
N	210	159	215	488	487	330
Pontuação Total de Sharp, Alteração Média Ajustada desde a Visita Basal						
Semana 24	0,61	0,39	0,29	0,90	0,41	0,33
Diferença Média Ajustada (IC 95%) ^b		-0,22 (-0,52; 0,08)	-0,32 (-0,60; -0,04) ^d		-0,49 (-0,73; -0,25) ^d	0,07 (-0,19; 0,34)
Semana 52	1,02	0,80	0,40	1,80	0,71	0,60
Diferença Média Ajustada (IC 95%) ^b		-0,23 (-0,67; 0,22)	-0,62 (-1,04; -0,20) ^d		-1,10 (-1,55; -0,64) ^d	0,10 (-0,40; 0,61)
Pontuação da Erosão, Alteração Média desde a Visita Basal						
Semana 24	0,47	0,33	0,26	0,61	0,29	0,24
Diferença Média Ajustada (IC 95%) ^b		-0,14 (-0,36; 0,07)	-0,22 (-0,42; -0,02) ^d		-0,32 (-0,48; -0,15) ^d	0,06 (-0,13; 0,24)
Semana 52	0,81	0,55	0,34	1,23	0,51	0,42

Diferença Média Ajustada (IC 95%) ^b		-0,26 (-0,58; 0,06)	-0,47 (-0,77; -0,18) ^d		-0,73 (-1,05; -0,41) ^d	0,09 (-0,27; 0,44)
Pontuação do Estreitamento do Espaço Articular, Alteração Média desde a Visita Basal						
Semana 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12	0,10
Diferença Média Ajustada (IC 95%) ^b		-0,08 (-0,22; 0,07)	-0,10 (-0,23; 0,03)		-0,17 (-0,29; -0,06) ^d	0,01 (-0,11; 0,14)
Semana 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21	0,19
Diferença Média Ajustada (IC 95%) ^b		0,04 (-0,18; 0,25)	-0,15 (-0,35; 0,05)		-0,37 (-0,58; -0,16) ^d	-0,02 (-0,22; 0,25)

^a Abreviações: IC = intervalo de confiança.

^b Diferença entre as médias ajustadas (OLUMIANT mais metotrexato ou monoterapia com OLUMIANT menos monoterapia com metotrexato).

^c Diferença entre as médias ajustadas (OLUMIANT menos adalimumabe).

^d $p \leq 0,05$ para comparação entre monoterapia com OLUMIANT ou OLUMIANT mais metotrexato, e monoterapia com metotrexato (Estudo I); comparação entre o tratamento com OLUMIANT e placebo (Estudo II).

Resposta da função física

A melhora na função física foi medida pelo Questionário de Avaliação da Saúde – Índice de Incapacidade (HAQ-DI).

No Estudo I, OLUMIANT demonstrou uma melhora maior desde a visita basal na função física em comparação com metotrexato na semana 24. No Estudo II, OLUMIANT 4 mg mais metotrexato de base demonstraram melhora maior em comparação com placebo mais metotrexato e, adalimumabe mais metotrexato, na alteração desde a visita basal em HAQ-DI na semana 12. Dos pacientes no grupo de tratamento OLUMIANT 4 mg mais metotrexato, 67% apresentaram uma melhora clinicamente relevante em HAQ-DI ($\geq 0,3$) na semana 24 em comparação com 37% nos grupos de tratamento placebo mais metotrexato e 60% adalimumabe mais metotrexato. Resultados semelhantes foram observados nos Estudos III e IV comparando OLUMIANT com placebo. Melhoras na função física nos Estudos I-IV foram observadas na semana 1 e mantidas até a semana 52 em pacientes tratados com OLUMIANT 4 mg nos Estudos I e II.

Administração com redução de 4 mg para 2 mg

No estudo de extensão em longo prazo, os pacientes dos Estudos II-IV que apresentaram baixa atividade da doença sustentada ($CDAI \leq 10$) após pelo menos 15 meses de tratamento com OLUMIANT 4 mg ($N=293$) foram randomizados novamente na proporção 1:1 de maneira duplo-cega para continuar com 4 mg ou reduzir a dose para 2 mg. Na avaliação de marco pré-especificada em 12 semanas, 93% dos pacientes que continuaram com 4 mg ($N=147$) e 84% dos pacientes que reduziram para 2 mg ($N=146$) mantiveram baixa atividade da doença [IC de 95% para a diferença: (1; 16)].

Dermatite atópica

A eficácia e segurança de OLUMIANT como monoterapia ou em combinação com corticosteroides tópicos (CT) foram avaliadas em 3 estudos randomizados de fase III, duplo-cegos, controlados por placebo e de 16 semanas (BREEZE-AD1, -AD2 e -AD7). Os estudos incluíram 1.568 pacientes com dermatite atópica (DA) moderada a grave, definida pela pontuação ≥ 3 da IGA (do inglês, Avaliação Global do Investigador), uma pontuação ≥ 16 na Área de Eczema e Índice de Gravidade (EASI) e um envolvimento da área da superfície corporal (BSA) $\geq 10\%$. Os pacientes elegíveis tinham mais de 18 anos de idade e tinham apresentado resposta inadequada prévia ou eram intolerantes à medicação tópica. Os pacientes foram autorizados a receber tratamento de resgate (que incluía terapia tópica ou sistêmica), quando foram considerados não responsivos. Todos os pacientes que concluíram esses estudos foram elegíveis para se inscreverem em um estudo de extensão a longo prazo (BREEZE-AD3) por até 2 anos de tratamento contínuo.

Resumo do Estudo Clínico

Nome do Estudo (Duração)	Nº de Pacientes Tratados (N)	Tratamento de base ^a	Grupos de tratamento (QD)	Medidas de Resultados
BREEZE-AD1 (16 semanas)	624	Nenhuma	OLU 4 mg OLU 2 mg OLU 1 mg Placebo	• Parâmetro Primário: IGA 0 ou 1^b na semana 16 • Melhora de $\geq 50\%$, 75% ou 90% na Área de Eczema e no Índice de Gravidade em relação ao período basal (EASI 50, 75, 90) • Melhora de $\geq 75\%$ na pontuação da Escala de Dermatite Atópica (SCORAD) • Melhora de ≥ 4 pontos na Escala de Classificação Numérica (NRS) de Prurido • Impacto da coceira durante o sono, medido pela Escala de Sono Dermatite Atópica (ADSS) • Gravidade da dor na pele medida pela Escala de Classificação Numérica (NRS) de Dor na Pele • Medida de Eczema Orientada pelo Paciente (POEM) • Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) • Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)
BREEZE-AD2 (16 semanas)	615	Nenhuma		
BREEZE-AD7 (16 semanas)	329	CT; ITC conforme necessidade	OLU 4 mg OLU 2 mg Placebo	

OLU = Olumiant; QD = Uma vez ao dia; ITC = Inibidor tópico de calcineurina; CT = Corticosteroide tópico.

^a Os pacientes utilizaram emolientes ao longo do estudo.

^b Pontuação da Avaliação Global do Investigador de 0 ("ausência") ou 1 ("quase ausente") com uma redução de ≥ 2 pontos em uma escala de gravidade de 5 pontos de 0 a 4.

Características basais

Nos estudos de monoterapia (BREEZE-AD1 e BREEZE-AD2), entre todos os grupos de tratamento, a idade média foi de 35,2 anos, o peso médio foi de 73,3 Kg, 37,7% eram do sexo feminino, 63,5% eram caucasianos, 30% eram asiáticos e 0,2% eram negros. Nesses estudos, 54% dos pacientes tiveram pontuação IGA basal de 3 (DA moderada), 46% dos pacientes tiveram IGA basal de 4 (DA grave) e 59,9% dos pacientes receberam tratamento sistêmico prévio para dermatite atópica. A pontuação EASI basal média foi de 32,2, a pontuação BSA basal média foi de 52,3, a NRS de prurido semanal basal média foi de 6,6, a pontuação SCORAD basal média foi de 67,8, a pontuação POEM basal média foi de 20,6, o DLQI basal médio foi 14,0, a pontuação na HADS de depressão basal média foi de 5,0 e a pontuação na HADS de ansiedade basal média foi de 6,1.

No estudo combinado com corticosteroide tópico (CT) (BREEZE-AD7), entre todos os grupos de tratamento, a idade média foi de 33,8 anos, o peso médio foi de 72,9 Kg, 34,3% eram do sexo feminino, 45,6% eram caucasianos e 51,1% eram asiáticos. Neste estudo, 54,9% dos pacientes tiveram pontuação IGA basal de 3, 45,1% dos pacientes tiveram IGA basal de 4 e 66,4% dos pacientes receberam tratamento sistêmico prévio. A pontuação EASI basal média foi de 29,6, a BSA basal média foi de 50,3, a NRS de prurido semanal basal média foi de 7,1, a pontuação SCORAD basal média foi de 67,2, a pontuação POEM basal média foi de 21,1, o DLQI basal médio foi de 14,9, a pontuação na HADS de depressão basal média foi de 5,5 e a pontuação na HADS de ansiedade basal média foi de 6,6.

Resposta Clínica

Estudos em monoterapia de 16 semanas (BREEZE-AD1 e BREEZE-AD2)

No BREEZE-AD1 e BREEZE-AD2, uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para baricitinibe 4 mg alcançou uma resposta IGA 0 ou 1, EASI-75, ou uma melhora de ≥ 4 pontos na NRS de prurido em comparação ao placebo na semana 16 (Tabela 5). Uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para baricitinibe 4 mg alcançou uma melhora rápida na NRS de prurido em comparação ao placebo (definido como ≥ 4 pontos de melhora logo no dia 2; $p \leq 0,05$). A melhora na NRS de prurido ocorreu junto com a melhora dos sinais na pele objetivos de dermatite atópica.

As Figuras 3 e 4 mostram, respectivamente, a variação percentual média a partir do período basal na EASI e na NRS de prurido, respectivamente, até a semana 16.

Os efeitos do tratamento nos subgrupos (peso, idade, sexo, raça, gravidade da doença e tratamento anterior, incluindo imunossuppressores) no BREEZE-AD1 e BREEZE-AD2 foram consistentes com os resultados na população geral do estudo.

Tabela 5: Eficácia da monoterapia com baricitinibe na semana 16 (FAS^a)

Estudo	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2		
	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
N	N=249	N=123	N=125	N=244	N=123	N=123
IGA 0 ou 1, % responsivos ^{b, c}	4,8%	11,4%*	16,8%***	4,5%	10,6%*	13,8%***
EASI-50, % responsivos ^c	15,3%	30,1%***	41,6%***	12,3%	27,6%***	29,3%***
EASI-75, % responsivos ^c	8,8%	18,7%**	24,8%***	6,1%	17,9%***	21,1%***
EASI-90, % responsivos ^c	4,8%	10,6%*	16,0%***	2,5%	8,9%**	13,0%***
SCORAD75, % responsivos ^c	1,2%	7,3%**	10,4%***	1,6%	7,3%**	11,4%***
NRS de Prurido (melhora de ≥ 4 pontos), % responsivos ^{c, d}	7,2%	12,0%	21,5%***	4,7%	15,1%**	18,7%***
BSA variação % média dos mínimos quadrados (LS) em relação ao período basal (EP) ^e	-14,80% (1,82)	-20,14% (2,16)	-25,96%*** (1,93)	-12,82% (2,07)	-22,12%** (2,37)	-23,98%*** (2,17)

OLU = Olumiant; PBO = Placebo; EP = Erro Padrão.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ *versus* placebo.

^a O conjunto completo de análise (FAS) inclui todos os pacientes randomizados.

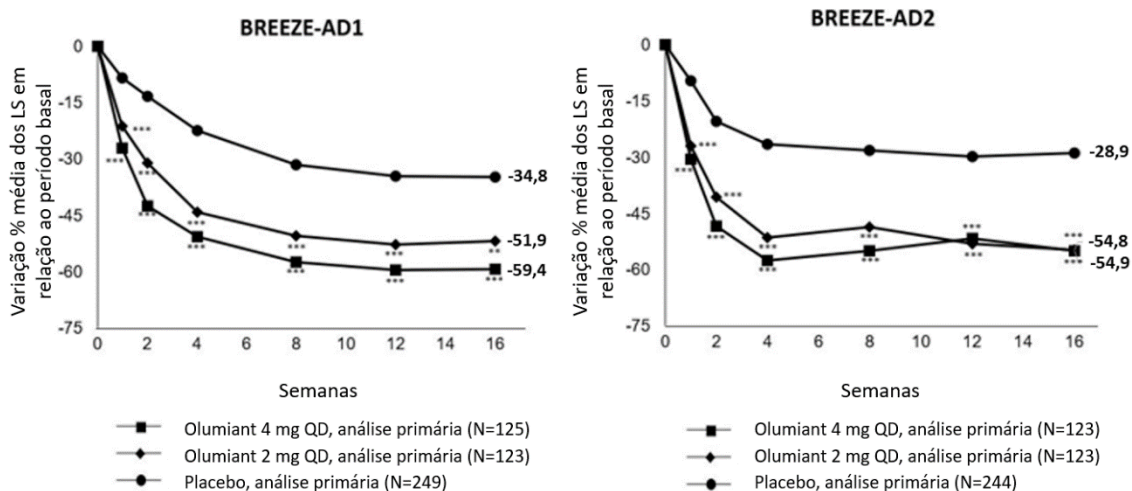
^b Responsivo foi definido como um paciente com IGA 0 ou 1 ("ausente" ou "quase ausente") com uma redução de ≥ 2 pontos na escala de 0-4 da IGA.

^c Imputação de não responsivos: pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não responsivos.

^d Resultados mostrados no subconjunto de pacientes elegíveis para avaliação (pacientes com NRS de prurido basal ≥ 4).

^e Os dados coletados após a terapia de resgate ou após a interrupção permanente do medicamento em estudo foram considerados ausentes. As médias dos LS são provenientes de análises MMRM que incorporam imputação múltipla para dados ausentes.

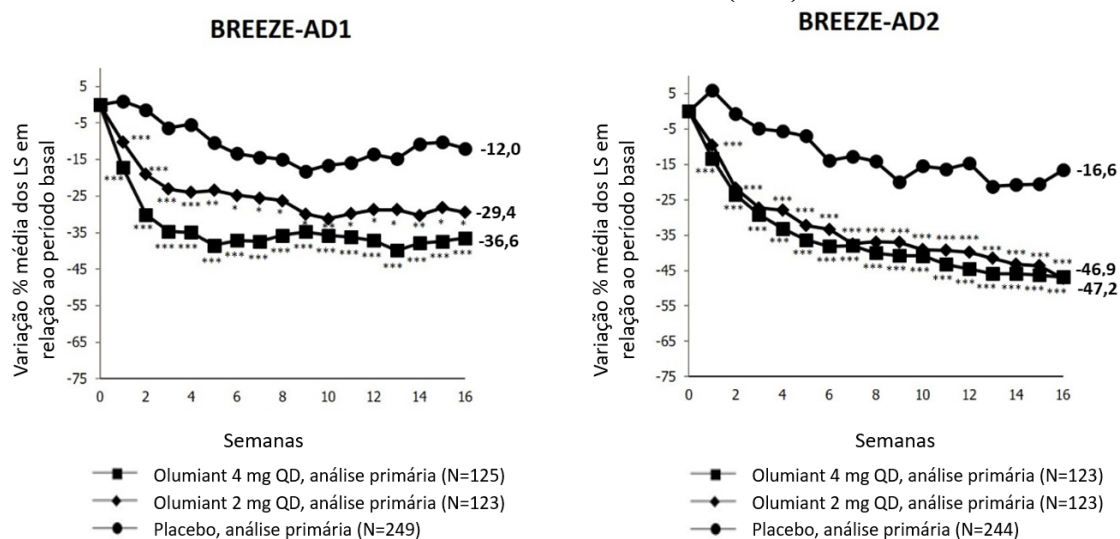
Figura 3: Variação percentual média em relação ao período basal na EASI no BREEZE-AD1 e BREEZE-AD2 (FAS)^a



LS = Mínimos Quadrados; * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$ versus placebo.

^a Conjunto completo de análise (FAS), incluindo todos os pacientes randomizados. Os dados coletados após a terapia de resgate ou após a interrupção permanente do medicamento em estudo foram considerados ausentes. As médias dos LS são provenientes de análises MMRM que incorporam imputação múltipla para dados ausentes.

Figura 4: Variação percentual média em relação ao período basal na NRS de Prurido no BREEZE-AD1 e BREEZE-AD2 (FAS)^a



LS = Mínimos Quadrados; * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$ versus placebo.

^a Conjunto completo de análise (FAS), incluindo todos os pacientes randomizados. Os dados coletados após a terapia de resgate ou após a interrupção permanente do medicamento em estudo foram considerados ausentes. As médias dos LS são provenientes de análises MMRM que incorporam imputação múltipla para dados ausentes.

Estudo combinado com CT de 16 semanas (BREEZE-AD7)

No BREEZE-AD7, uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para baricitinibe 4 mg + corticosteroide tópico alcançou uma resposta IGA 0 ou 1, EASI-75, ou uma melhora de ≥ 4 pontos na NRS de prurido em comparação com o placebo na semana 16 (Tabela 6).

Uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para baricitinibe 4 mg alcançou uma rápida melhora na NRS de prurido em comparação ao placebo (definido como ≥ 4 pontos de melhora logo na semana 2; $p < 0,001$). A melhora na NRS de prurido ocorreu junto com a melhora dos sinais na pele objetivos de dermatite atópica.

As Figuras 5 e 6 mostram, respectivamente, a variação percentual média a partir do período basal na EASI e na NRS de prurido, respectivamente até a semana 16.

Os efeitos do tratamento nos subgrupos (peso, idade, sexo, raça, gravidade da doença e tratamento anterior, incluindo imunossupressores) no BREEZE-AD7 foram consistentes com os resultados na população geral do estudo.

Tabela 6: Eficácia do baricitinibe em combinação com CT^a na semana 16 (FAS)^b

Estudo	BREEZE-AD7		
	PBO ^a	OLU 2 mg ^a	OLU 4 mg ^a
Grupo de Tratamento			
N	109	109	111
IGA 0 ou 1, % responsivos ^{c, d}	14,7%	23,9%	30,6%**
EASI-50, % responsivos ^d	41,3%	64,2%***	70,3%***
EASI-75, % responsivos ^d	22,9%	43,1%**	47,7%***
EASI-90, % responsivos ^d	13,8%	16,5%	24,3%*
SCORAD75, % responsivos ^d	7,3%	11,0%	18,0%*
NRS de Prurido (melhora de ≥ 4 pontos), % responsivos ^{d, e}	20,2%	38,1%**	44,0%***
BSA variação % média dos mínimos quadrados (LS) em relação ao período basal (EP) ^f	-18,03% (1,89)	-27,00%*** (1,83)	29,73%*** (1,81)

OLU = Olumiant; PBO = Placebo; EP = Erro Padrão.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ *versus* placebo.

^a Todos os pacientes estavam em tratamento de base com corticosteroides tópicos e os pacientes foram autorizados a usar inibidores tópicos da calcineurina.

^b O conjunto completo de análise (FAS) inclui todos os pacientes randomizados.

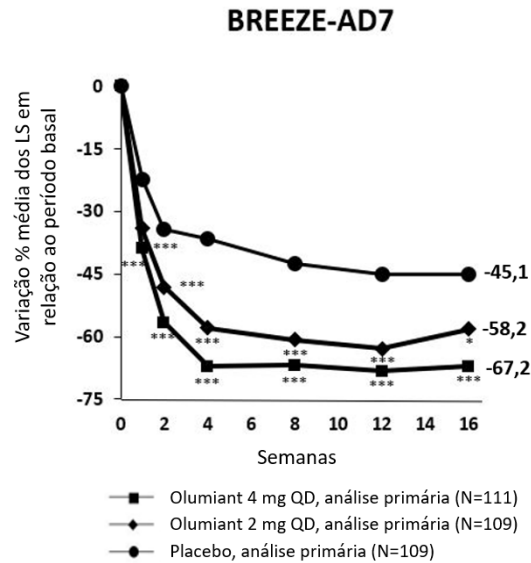
^c Responsivo foi definido como um paciente com IGA 0 ou 1 ("ausente" ou "quase ausente") com uma redução de ≥ 2 pontos na escala de 0-4 da IGA.

^d Imputação de não responsivos: pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não responsivos.

^e Resultados mostrados no subconjunto de pacientes elegíveis para avaliação (pacientes com NRS de prurido basal ≥ 4).

^f Os dados coletados após a terapia de resgate ou após a interrupção permanente do medicamento em estudo foram considerados ausentes. As médias dos LS são provenientes de análises MMRM que incorporam múltiplas imputações para dados ausentes.

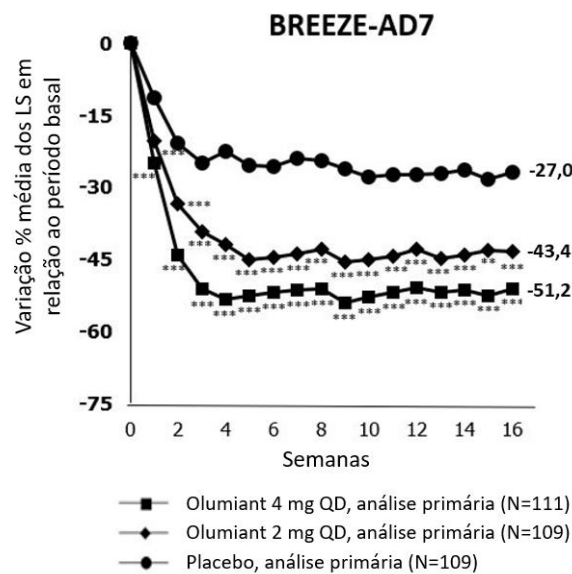
Figura 5: Variação percentual média em relação ao período basal na EASI no BREEZE-AD7 (FAS)^a



LS = Mínimos quadrados; * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$ *versus* placebo.

^a Conjunto completo de análise (FAS), incluindo todos os pacientes randomizados. Os dados coletados após a terapia de resgate ou após a interrupção permanente do medicamento em estudo são considerados ausentes. As médias dos LS são provenientes de análises MMRM que incorporam imputação múltipla para dados ausentes.

Figura 6: Variação percentual média em relação ao período basal na NRS de Prurido no BREEZE-AD7 (FAS)^a



LS = Mínimos Quadrados; * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$ *versus* placebo.

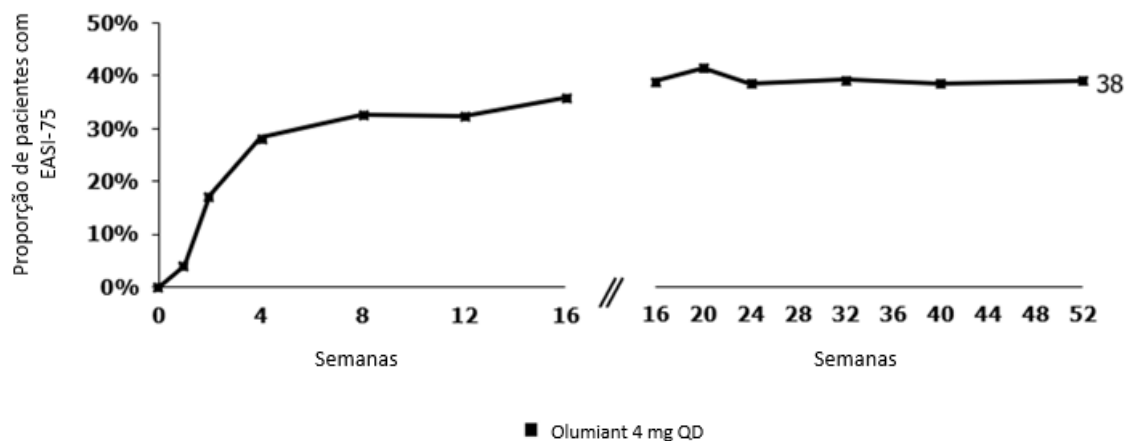
^a Conjunto completo de análise (FAS), incluindo todos os pacientes randomizados. Os dados coletados após a terapia de resgate ou após a interrupção permanente do medicamento em estudo são considerados ausentes. As médias LS são provenientes de análises MMRM que incorporam imputação múltipla para dados ausentes.

Manutenção da Resposta

Para avaliar a manutenção da resposta, os indivíduos tratados com baricitinibe por 16 semanas no BREEZE-AD1 e BREEZE-AD2 foram elegíveis para se inscreverem em um estudo de extensão de longo prazo, BREEZE-AD3, por mais 36 semanas de tratamento, para um estudo de tratamento cumulativo de 52 semanas. Uma resposta contínua e duradoura foi observada. A Figura 7 mostra

a porcentagem de pacientes com EASI-75 em relação ao período basal no BREEZE-AD3 até a semana 52.

Figura 7: Persistência da EASI-75 ao longo do tempo com baricitinibe 4 mg no BREEZE-AD3 até a semana 52^a



^a Imputação de não responsivos foi utilizada. Pacientes que receberam tratamento de resgate (exceto tratamento tópico) ou com dados ausentes foram considerados não responsivos. Os dados da semana 52 são mostrados para a população avaliada.

Qualidade de Vida/Desfechos Relatados pelo Paciente na Dermatite Atópica

Em ambos os estudos em monoterapia (BREEZE-AD1 e BREEZE-AD2) e no estudo combinado com CT (BREEZE-AD7), o baricitinibe 4 mg melhorou significativamente os resultados relatados pelo paciente, incluindo coceira, sono (conforme medido por ADSS, POEM e SCORAD), dor na pele (NRS de dor na pele) e qualidade de vida (DLQI) na semana 16 em comparação ao placebo. Além disso, os sintomas de ansiedade e depressão, medidos pela pontuação total na HADS, foram significativamente reduzidos nos grupos de baricitinibe em comparação ao placebo na semana 16 (ver Tabela 7).

Tabela 7: Resultados de Qualidade de Vida/Desfechos Relatados pelo Paciente de baricitinibe em monoterapia e baricitinibe em combinação com CT na semana 16 (FAS)^a

Estudo	Monoterapia						Combinação com CT		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Grupo de tratamento	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg	PBO + CT	OLU 2 mg + CT	OLU 4 mg + CT
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
Variação na ADSS, média(EP) ^{b,c}	-0,84 (0,15)	-1,04 (0,17)	-1,42** (0,16)	-0,50 (0,12)	-1,03** (0,13)	-1,13*** (0,13)	-0,51 (0,15)	-1,33*** (0,15)	-1,42*** (0,15)
Variação na NRS de Dor na pele, média (EP) ^b	-0,84 (0,24)	-1,58 (0,29)	-1,93** (0,26)	-0,86 (0,26)	2,61*** (0,30)	-2,49*** (0,28)	-2,06 (0,23)	-3,22 *** (0,22)	-3,73*** (0,23)
Variação na POEM, média (SE) ^b	-2,68 (0,76)	-6,26** (0,91)	-7,84** (0,80)	-1,48 (0,84)	-7,06*** (0,96)	-7,56*** (0,88)	-5,60 (0,76)	-8,50** (0,74)	-10,83*** (0,73)
Melhora de ≥ 4 pontos na POEM, % responsivos ^{d,e}	14,2%	29,3%***	42,4%***	9,2%	23,8%***	30,6%***	46,7	65,7**	70,6***
Variação no DLQI, média (SE) ^b	-2,46 (0,57)	-4,30* (0,68)	-6,76*** (0,60)	-3,35 (0,62)	-7,44*** (0,71)	-7,56*** (0,66)	-5,58 (0,61)	-7,50* (0,58)	-8,89*** (0,58)

Melhora de ≥ 4 pontos no DLQI, % responsivos ^{d, e}	16,3%	26,8%*	47,4%***	13,4%	26,3%**	33,9%***	52,9	61,2	73,3***
Variação na HADS, média (SE) ^b	-1,22 (0,48)	-3,22** (0,58)	-3,56*** (0,52)	-1,25 (0,57)	-2,82 (0,66)	-3,71** (0,62)	-3,18 (0,56)	-4,75* (0,54)	-5,12* (0,54)
Taxa de resposta para pontuação na HADS de Ansiedade < 8 , (%) ^{d, e}	12,0	18,4	41,0***	11,4	20,0	25,6*	45,5	54,8	56,1
Taxa de resposta para pontuação na HADS de Depressão < 8 , (%) ^{d, e}	13,0	17,4	35,7*	5,5	19,4*	16,0	30,3	66,7*	51,5

OLU = Olumiant; PBO = Placebo; EP = Erro Padrão

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ versus placebo

^a Conjunto completo de análise (FAS) inclui todos os pacientes randomizados.

^b Os resultados apresentados são a variação média dos LS em relação ao período basal (EP). Os dados coletados após a terapia de resgate ou após a interrupção permanente do medicamento em estudo foram considerados ausentes. As médias dos LS são provenientes de análises MMRM que incorporam imputação múltipla para dados ausentes.

^c ADSS Item 2: número médio de despertares noturnos devido a coceira.

^d Imputação de não responsivos: pacientes que receberam tratamento de resgate ou com dados ausentes foram considerados não responsivos.

^e Resultados mostrados no subconjunto de pacientes elegíveis para avaliação. Para melhoria no DLQI e na POEM, apenas pacientes com gravidade no período basal de 4 ou mais pontos foram incluídos na análise. Para HADS de Ansiedade e HADS de Depressão, apenas pacientes com gravidade no período basal de 8 ou mais pontos foram incluídos na análise.

COVID-19

A eficácia e a segurança de OLUMIANT foram avaliadas em 2 estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo:

- ACTT-2, que avaliou a combinação de OLUMIANT 4 mg + rendesivir em comparação com placebo + rendesivir,
- COV-BARRIER, que avaliou OLUMIANT 4 mg em comparação com placebo. Os pacientes poderiam permanecer com a terapia de base, conforme definido pelas diretrizes locais.

Estudo ACTT-2

Os pacientes foram randomizados 1:1, estratificados por gravidade da doença no recrutamento, para receber OLUMIANT + rendesivir (n=515) ou placebo + rendesivir (n=518). Os pacientes receberam o regime a seguir:

- OLUMIANT 4 mg ou placebo uma vez ao dia (via oral) por 14 dias ou até alta hospitalar
 - Rendesivir 200 mg no Dia 1 seguido por 100 mg uma vez ao dia (via infusão intravenosa) nos dias subsequentes, por uma duração total do tratamento de 10 dias ou até alta hospitalar.
- O estudo recrutou 1.033 pacientes adultos hospitalizados com COVID-19. A escala ordinal de 8 pontos do National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) foi usada para classificar a gravidade da doença no início do estudo. O estudo incluiu:
- 14% de pacientes que não necessitavam de oxigênio suplementar (OS 4),
 - 55% de pacientes que necessitavam de oxigênio suplementar de baixo fluxo (OS 5),
 - 21% de pacientes que necessitavam de ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo (OS 6),
 - e 11% de pacientes que necessitam de ventilação mecânica invasiva ou oxigenação de membrana extracorpórea (ECMO) (OS 7).

A idade média no início do estudo foi 55 anos, com 30% dos pacientes com 65 anos ou mais. 63% dos pacientes eram do sexo masculino, 48% caucasianos, 15% negros, 10% asiáticos. As

comorbidades mais comuns foram obesidade (56%), hipertensão (52%) e diabetes tipo 2 (37%). As características demográficas e da doença foram equilibradas entre os grupos OLUMIANT + rendesivir e placebo + rendesivir.

O desfecho clínico primário foi o tempo até recuperação no período de 29 dias após a randomização, definido como a alta hospitalar (com ou sem limitações de atividade e com ou sem necessidades de oxigênio suplementar) ou hospitalizado, mas sem necessidade de oxigênio suplementar e sem mais a necessidade de tratamento médico contínuo. A recuperação foi definida como o alcance na categoria OS 1, 2 ou 3. Para a população geral, o tempo mediano até recuperação foi de 7 dias para OLUMIANT + rendesivir em comparação a 8 dias para placebo + rendesivir [razão da taxa (*rate ratio*) de recuperação: 1,15 (IC de 95% 1,00, 1,32); p=0,043]. O benefício clínico de OLUMIANT foi mais aparente em pacientes com necessidade de oxigênio de baixo fluxo, ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo (vide Tabela 8). Não houve benefício aparente no tempo mediano até recuperação para OLUMIANT + rendesivir (5 dias) *versus* placebo + rendesivir (4 dias) em pacientes sem necessidade de oxigênio suplementar (razão da taxa de recuperação de 0,88 [IC de 95% 0,62, 1,23]).

Tabela 8: Resumo dos resultados dos desfechos primários e secundários do Estudo ACTT-2 por Grupo de Tratamento por Pontuação Ordinal no Início do Estudo – População Tratada^a

	População geral		OS 4 no Início do Estudo (Sem oxigênio suplementar)		OS 5 no Início do Estudo (Oxigênio de baixo fluxo)		OS 6 no Início do Estudo (Ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo)		OS 7 no Início do Estudo (Ventilação mecânica/ECMO)	
	PBO+ RDV	BARI+ RDV	PBO+ RDV	BARI+ RDV	PBO+ RDV	BARI+ RDV	PBO+ RDV	BARI+ RDV	PBO+ RDV	BARI+ RDV
Tempo até recuperação										
N	509	507	70	69	273	283	111	103	55	52
Mediana, dias (IC de 95%)	8,0 (7,0, 9,0)	7,0 (6,0, 8,0)	4,0 (4,0, 6,0)	5,0 (4,0, 6,0)	6,0 (5,0, 6,0)	5,0 (5,0, 6,0)	18,0 (13,0, 21,0)	10,0 (9,0, 13,0)	NR (26,0, NR)	NR (25,0, NR)
Razão da taxa ^b (IC de 95%)	1,15 (1,00, 1,32)		0,88 (0,62, 1,23)		1,17 (0,98, 1,39)		1,51 (1,10, 2,08)		1,11 (0,61, 2,02)	
Valor de p ^c	p=0,043		p=0,441		p=0,079		p=0,010		p=0,736	
Proporção de pacientes progredindo para ventilação ou morte até o dia 29 ^d										
N	509	507	70	69	273	283	111	103	55	52
Estimativa % (IC de 95%)	29 (25, 33)	23 (19, 27)	3 (1, 10)	1 (0, 8)	32 (26, 37)	25 (20, 30)	42 (34, 52)	31 (23, 41)	22 (13, 34)	21 (12, 34)
OR (IC de 95%)	0,73 (0,55, 0,97)		0,60 (0,08, 4,74)		0,73 (0,50, 1,06)		0,62 (0,35, 1,08)		0,96 (0,39, 2,41)	
Valor de p ^e	p=0,030		p=0,628		p=0,095		p=0,092		p=0,938	
Probabilidade de melhora na população geral na OS do NIAID avaliada no dia 15										
N	509	507	70	69	273	283	111	103	55	52
OR (IC de 95%)	1,26 (1,01, 1,58)		0,54 (0,28, 1,03)		1,21 (0,89, 1,65)		2,20 (1,36, 3,57)		1,78 (0,86, 3,69)	
Valor de p ^f	p=0,041		p=0,063		p=0,222		p=0,001		p=0,120)	
Mortalidade por todas as causas no dia 29, população geral										
N	509	507	70	69	273	283	111	103	55	52
Número de mortes, n (%)	37 (7,3)	23 (4,5)	0	0	12 (4,4)	5 (1,8)	13 (11,7)	7 (6,8)	12 (21,8)	11 (21,2)
HR ^g	0,63		NR		0,40		0,55		0,91	

(IC de 95%) Valor de p	(0,37, 1,05) p=0,075 ^c				(0,14, 1,14) p=0,075		(0,22, 1,38) p=0,198		(0,40, 2,07) p=0,828	
Estimativa KM, % (IC de 95%)	7,8 (5,2, 10,8)	4,9 (2,8, 7,6)	0	0	4,7 (2,5, 8,7)	1,9 (0,4, 5,0)	13,0 (6,1, 22,2)	7,5 (2,2, 16,5)	22,6 (12,3, 39,6)	21,6 (8,0, 36,1)

Abreviações: ACTT-2 = Estudo de Tratamento Adaptativo para COVID-19 2 (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial 2*); BARI + RDV = baricitinibe mais rendesivir; IC = intervalo de confiança; ECMO = oxigenação de membrana extracorpórea (*extracorporeal membrane oxygenation*); HR = razão de risco (*hazard ratio*); KM = Kaplan-Meier; n = número de pacientes na categoria especificada; N = número de pacientes no grupo de tratamento especificado, gravidade da doença e análise populacional; NIAID = Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*); NR = não alcançado (*not reached*); OR = razão de probabilidade (*odds ratio*); OS = escala ordinal (*ordinal scale*); PBO + RDV = placebo mais rendesivir.

^a A tabela inclui todos os pacientes randomizados que receberam o medicamento do estudo.

^b A razão da taxa é o HR do tempo de recuperação em cada grupo de tratamento estimado pelo modelo de Cox. A razão é BARI + RDV para PBO + RDV. A razão para o grupo “População geral” é a razão do modelo de Cox estratificado.

^c O valor de p foi calculado usando o teste de log-rank estratificado.

^d Aqueles que morreram ou necessitaram de ventilação não invasiva/alto fluxo de oxigênio ou ventilação mecânica invasiva.

^e O valor de p foi calculado utilizando regressão logística com gravidade da doença como um modelo covariável.

^f O valor de p foi calculado utilizando modelos de probabilidade proporcionais com gravidade da doença como um modelo covariável.

^g HR é a razão de risco do tempo até a morte em cada grupo de tratamento estimado do modelo de Cox. A razão é BARI + RDV para PBO + RDV. A razão de risco para o grupo “População geral” é o HR do modelo de Cox estratificado.

Pacientes atribuídos a OLUMIANT + rendesivir apresentaram maior probabilidade de ter um estado clínico melhor (de acordo com uma escala ordinal de 8 pontos) no Dia 15 em comparação a pacientes atribuídos a placebo + rendesivir [*odds ratio*: 1,26 (IC de 95% 1,01, 1,58); p=0,041]. A proporção de pacientes que morreram ou progrediram para ventilação mecânica não invasiva/oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica invasiva até o Dia 29 foi menor com OLUMIANT + rendesivir (23%) em comparação ao placebo + rendesivir (29%) [*odds ratio*: 0,73 (IC de 95% 0,55, 0,97); p=0,030].

A mortalidade no Dia 29 na população geral foi de 4,9% para o grupo OLUMIANT *versus* 7,8% para o grupo placebo [*hazard ratio*=0,63 (IC de 95% 0,37 a 1,05), p= 0,075]. O benefício clínico de OLUMIANT foi mais aparente nos pacientes que necessitavam de oxigênio de baixo fluxo, ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo.

Estudo COV-BARRIER

O estudo COV-BARRIER avaliou OLUMIANT 4 mg uma vez ao dia *versus* placebo em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19. Os pacientes do estudo poderiam permanecer com a terapia definida pelas diretrizes locais para tratamento de pacientes hospitalizados por COVID-19, como por exemplo corticosteroides (79,3% dos pacientes; dentre estes 91,3% receberam dexametasona) e rendesivir (18,9% dos pacientes).

O estudo recrutou 1.525 pacientes adultos hospitalizados com COVID-19. A escala ordinal de 8 pontos do NIAID foi utilizada para classificar a gravidade da doença no início do estudo. O estudo incluiu:

- 12,3% de pacientes que não necessitavam de oxigênio suplementar (OS 4),
- 63,4% de pacientes que necessitavam de oxigênio suplementar de baixo fluxo (OS 5),
- e 24,4% de pacientes que necessitavam de ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo (OS 6).

A média de idade no início do estudo foi de 58 anos, com 33% dos pacientes com 65 anos ou mais. 63% dos pacientes eram do sexo masculino, 62% eram caucasianos, 5% eram negros, 12% eram asiáticos. As comorbidades mais comuns foram hipertensão arterial (48,3%), obesidade (33,0%) e

diabetes mellitus tipo 2 (29,4%). A demografia e as características da doença foram equilibradas entre os grupos de OLUMIANT e placebo.

O desfecho clínico primário foi a proporção de pacientes progredindo para ventilação não invasiva/oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica invasiva (incluindo ECMO) ou morte até o dia 28. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos OLUMIANT e placebo em relação ao desfecho primário [27,8% vs. 30,5%, respectivamente ($p=0,180$)].

A mortalidade no dia 28 na população geral foi de 8,1% para o grupo OLUMIANT *versus* 13,1% para o grupo placebo [redução relativa de 38,2%; *hazard ratio*=0,57; (IC de 95% 0,41 a 0,78); p nominal=0,002]. Os valores percentuais conforme método de estimativa de Kaplan-Meier estão apresentados na Tabela 9. O benefício clínico do OLUMIANT foi mais aparente em pacientes que necessitavam de oxigênio de baixo fluxo, ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo (ver Tabela abaixo).

Tabela 9: Resumo dos Desfechos Primários e Secundários do Estudo COV-BARRIER por Grupo de Tratamento por Pontuação Ordinal no Início do Estudo, População com Intenção de Tratar

	População geral		OS 4 no Início do Estudo (Sem oxigênio suplementar)		OS 5 no Início do Estudo (Oxigênio de baixo fluxo)		OS 6 no Início do Estudo (Ventilação não invasiva ou alto fluxo de oxigênio)	
	PBO	BARI	PBO	BARI	PBO	BARI	PBO	BARI
Proporção de pacientes progredindo para ventilação ou morte até o dia 28 (População 1: População Geral)								
N	756	762	97	89	472	490	187	183
Estimativa % (IC de 95%)	30,5 (27,2, 33,8)	27,8 (24,6, 31,0)	9,5 (3,6, 15,4)	7,0 (1,6, 12,3)	28,3 (24,3, 32,4)	25,6 (21,7, 29,5)	46,8 (39,6, 54,0)	43,8 (36,5, 51,1)
OR (IC de 95%) Valor de p ^b	0,85 (0,67, 1,08) p=0,180		0,78 (0,27, 2,22) p=0,640		0,87 (0,65, 1,17) p=0,352		0,85 (0,56, 1,30) p=0,459	
Tempo até recuperação								
N	761	764	97	89	472	490	187	183
Mediana, dias (IC de 95%)	11,0 (10,0, 12,0)	10,0 (9,0, 11,0)	9,0 (8,0, 11,0)	10,0 (8,0, 12,0)	9,0 (9,0, 10,0)	9,0 (8,0, 9,0)	20,0 (17,0, 28,0)	17,0 (14,0, 27,0)
Razão da taxa ^c (IC de 95%) Valor de p ^d	1,11 (0,99, 1,24) p=0,145		1,10 (0,80, 1,50) p=0,728		1,12 (0,97, 1,29) p=0,193		1,11 (0,84, 1,46) p=0,534	
Proporção de pacientes com pelo menos 1 ponto de melhora na OS do NIAID ou alta hospitalar no dia 14 ^e								
N	756	762	97	89	472	490	187	183
Proporção estimada (%) (IC de 95%)	72,3 (69,1, 75,5)	75,6 (72,5, 78,6)	73,2 (63,6, 81,0)	73,0 (63,0, 81,2)	77,1 (73,1, 80,6)	80,1 (76,4, 83,4)	55,9 (48,7, 62,9)	55,8 (48,5, 62,8)
OR (IC de 95%)	1,21 (0,95, 1,55) p=0,125		1,07 (0,56, 2,06) p=0,839		1,19 (0,86, 1,63) p=0,287		1,01 (0,67, 1,55) p=0,945	

Valor de p ^b								
Probabilidade de melhora na população geral na OS do NIAID avaliada no dia 10^e								
N	756	762	97	89	472	490	187	183
OR (IC de 95%) Valor de p ^f	1,17 (0,97, 1,41) p=0,092		1,15 (0,66, 1,99) p=0,621		1,06 (0,83, 1,33) p=0,653		1,32 (0,92, 1,90) p=0,132	
Probabilidade de melhora na população geral na OS do NIAID avaliada no dia 14^e								
N	756	762	97	89	472	490	187	183
OR (IC de 95%) Valor de p ^f	1,28 (1,05, 1,56) p=0,017		1,36 (0,72, 2,55) p=0,345		1,19 (0,92, 1,53) p=0,183		1,20 (0,83, 1,72) p=0,335	
Mortalidade por todas as causas dia 28								
N	761	764	97	89	472	490	187	183
Número de mortes, n (%)	100 (13,1)	62 (8,1)	4 (4,1)	1 (1,1)	41 (8,7)	29 (5,9)	55 (29,4)	32 (17,5)
HR ^g (IC de 95%) Valor de p	0,57 (0,41, 0,78) p=0,002 ^d		0,24 (0, 2,18) p=0,228 ^d		0,72 (0,45, 1,16) p=0,112 ^d		0,52 (0,33, 0,80) p=0,007 ^d	
Estimativa KM, % (IC de 95%)	13,7 (11,0, 16,9)	8,6 (6,4, 11,1)	4,2 (1,4, 12,4)	1,2 (NR, NR)	8,9 (6,4, 12,5)	6,2 (3,9, 9,1)	30,8 (23,4, 39,9)	18,5 (12,1, 26,0)

Abreviações: BARI = baricitinibe; IC = intervalo de confiança; HR = razão de risco (*hazard ratio*); ITT = intenção de tratar (*intent-to-treat*); KM = Kaplan-Meier; n = número de pacientes na categoria especificada; LOCF = última observação realizada (*last observation carried forward*); N = número de pacientes no grupo de tratamento especificado, gravidade da doença e análise populacional; NA = não aplicável; NIAID = Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*); NR = não alcançado (*not reached*); OR = razão de probabilidade (*odds ratio*); OS = escala ordinal (*ordinal scale*); PBO = placebo.

^a Aqueles que morreram ou necessitaram de ventilação não invasiva/alto fluxo de oxigênio ou ventilação mecânica invasiva.

^b O valor de p foi calculado utilizando regressão logística ajustada para a gravidade da doença no início do estudo, idade, região e corticosteroides sistêmicos utilizados no início do estudo para a condição primária do estudo.

^c A razão da taxa é o HR do tempo de recuperação em cada grupo de tratamento estimado do modelo de Cox. A razão é BARI para PBO. A razão para o grupo “População geral” é a razão do modelo de Cox estratificado.

^d O valor de p foi calculado usando o teste de log-rank estratificado.

^e Dados da população geral são analisados utilizando imputação múltipla. Dados dos subgrupos da OS são analisados usando LOCF.

^f O valor de p foi calculado utilizando modelos de probabilidade proporcionais ajustados para a gravidade da doença no início do estudo, idade, região e corticosteroides sistêmicos utilizados no início do estudo para a condição primária do estudo.

^g HR é a razão de risco do tempo até a morte em cada grupo de tratamento estimado do modelo de Cox. A razão é BARI para PBO. A razão de risco para o grupo “População geral” é o HR do modelo de Cox estratificado.

Os pacientes atribuídos a OLUMIANT apresentaram maior probabilidade de ter estado clínico melhor (de acordo com uma escala ordinal de 8 pontos) no Dia 14 em comparação a pacientes atribuídos ao placebo [*odds ratio*: 1,28 (IC de 95% 1,05, 1,56); p nominal=0,017].

Alopecia areata

Adultos

A eficácia e a segurança de OLUMIANT uma vez ao dia foram avaliadas no estudo adaptativo de fase II/III 14V-MC-JAHO (BRAVE-AA1), e no estudo de fase III I4V-MC-JAIR (BRAVE-

AA2). Ambos os estudos foram randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo e de 36 semanas. Em ambos os estudos os pacientes foram randomizados para placebo, baricitinibe 2 mg ou baricitinibe 4 mg, em uma razão de 2:2:3. Os pacientes elegíveis tinham idade ≥ 18 anos, e idade ≤ 60 anos para pacientes do sexo masculino e ≤ 70 anos para pacientes do sexo feminino, com episódio de alopecia areata atual grave ou muito grave definida, respectivamente, com pontuações de 50 a 94 (ou seja, 50 a 94% de queda de cabelo do couro cabeludo) e 95 a 100 (95 a 100% de queda de cabelo do couro cabeludo) conforme Ferramenta de avaliação da gravidade da alopecia (SALT, *Severity of Alopecia Tool*), cuja duração seja de pelo menos 6 meses e menos de 8 anos (a menos que episódios de crescimento tenham sido observados nas áreas afetadas do couro cabeludo nos últimos 8 anos).

As únicas terapias concomitantes autorizadas para alopecia areata foram finasterida (ou outros inibidores da 5-alfa-redutase), minoxidil oral ou tópico e solução oftálmica de bimatoprost para os cílios.

Ambos os estudos avaliaram como desfecho primário a proporção de pacientes que alcançaram uma pontuação SALT ≤ 20 (pelo menos 80% de cobertura do couro cabeludo) na semana 36. Adicionalmente, ambos os estudos analisaram como parte dos principais desfechos secundários a avaliação do paciente sobre a queda de cabelo do couro cabeludo, utilizando uma escala de 5 pontos (*Scalp Hair Assessment PRO*TM) e a avaliação clínica da perda de pelo das sobrancelhas e cílios, utilizando uma escala de 4 pontos (*ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss*TM, *ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss*TM).

Características basais

A porção de Fase III do estudo BRAVE-AA1 e o estudo de Fase III BRAVE-AA2 incluíram 1.200 pacientes adultos. Entre todos os grupos de tratamento, a idade média foi de 37,5 anos, 61% dos pacientes eram do sexo feminino, 52% eram caucasianos, 36% eram asiáticos e 8% eram negros. A duração média de alopecia areata desde o início e a duração média do episódio de queda de cabelo atual foram de 12,2 e 3,9 anos, respectivamente. A pontuação SALT média entre os estudos foi de 96, e aproximadamente 44% dos pacientes relataram alopecia areata universal. Entre os estudos, 69% dos pacientes tinham queda significativa ou completa dos pelos da sobrancelha no início do estudo e 58% tinham queda significativa ou completa de cílios, conforme medido pela escala *ClinRO Measures for Eyebrow and Eyelash* com pontuação de 2 ou 3. Aproximadamente 90% dos pacientes receberam pelo menos um tratamento para alopecia areata em algum momento antes de entrar nos estudos e 50% receberam pelo menos um imunossupressor sistêmico. O uso de tratamentos concomitantes autorizados para alopecia areata foi relatado por apenas 4,3% dos pacientes durante os estudos.

Resposta Clínica

Em ambos os estudos, uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para baricitinibe 4 mg uma vez ao dia atingiu SALT ≤ 20 na semana 36, em comparação com o placebo, a partir da semana 8 no Estudo BRAVE-AA1 e da semana 12 no Estudo BRAVE-AA2. Foi observada eficácia consistente entre alguns dos desfechos secundários mais importantes (Tabela 10). A Figura 8 mostra a proporção de pacientes que atingiram SALT ≤ 20 desde o período basal até a semana 36.

Os efeitos do tratamento nos subgrupos (sexo, idade, peso, taxa de filtração glomerular estimada, raça, região geográfica, gravidade da doença, duração do episódio de alopecia areata atual) foram consistentes com os resultados da população geral do estudo, na semana 36.

Tabela 10: Eficácia do baricitinibe até a semana 36 (FAS^a)

	BRAVE-AA1			BRAVE-AA2		
	PBO N=189	BARI 2 mg N=184	BARI 4 mg N=281	PBO N=156	BARI 2 mg N=156	BARI 4 mg N=234
SALT ≤ 20 na semana 36	5,3%	21,7%**	35,2%**	2,6%	17,3%**	32,5%**

SALT $\leq$ 20 na semana 24	4,8%	11,4%**	26,7%**	1,3%	10,9%**	28,2%**
Pontuação de 0 ou 1 na escala <i>Scalp Hair Assessment PRO</i> para avaliação de cabelo no couro cabeludo na semana 36, com melhora $\geq$ 2 pontos desde o período basal ^b	5,0%	16,0%**	33,1%**	4,0%	16,1%**	34,4%**
Pontuação de 0 ou 1 na escala <i>ClinRO</i> para perda de pelos das sobrancelhas na semana 36, com melhora $\geq$ 2 pontos desde o período basal ^c	3,2%	19,1%**	31,4%**	4,5%	11,5%*	34,8%**
Pontuação de 0 ou 1 na escala <i>ClinRO</i> para perda de cílios na semana 36, com melhora $\geq$ 2 pontos desde o período basal ^d	3,1%	13,5%*	33,5%**	5,6%	10,1%	34,3%**

BARI = baricitinibe; PBO = placebo.

* estatisticamente significativo vs. placebo sem ajuste para multiplicidade.

** estatisticamente significativo vs. placebo com ajuste para multiplicidade.

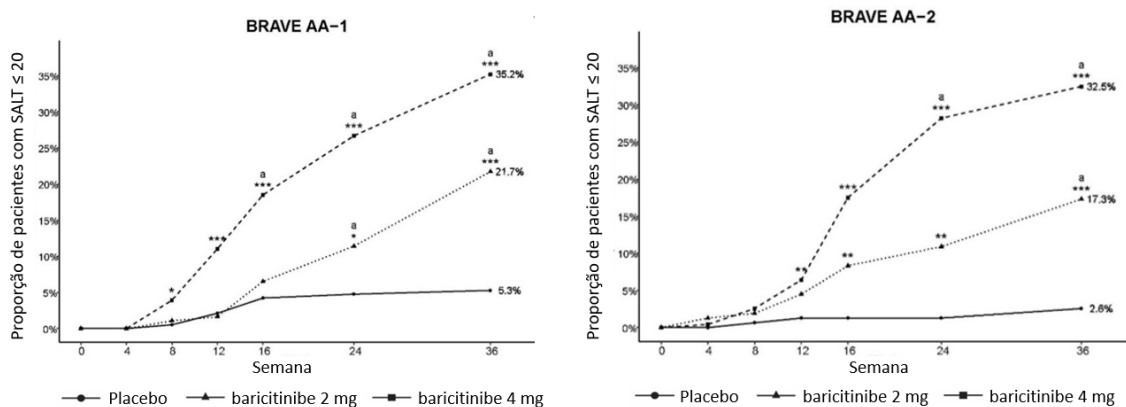
^a O conjunto completo de análise (FAS, *Full Analysis Set*) inclui todos os pacientes randomizados.

^b 0 = Nenhum cabelo faltando, 1 = Uma área limitada (1% a 20%) de queda de cabelo no couro cabeludo. Em pacientes com pontuação na escala *Scalp Hair PRO* $\geq$ 3 no início do estudo (n=181, 175 e 275, respectivamente, para BRAVE-AA1 e n=151, 149 e 215, respectivamente, para BRAVE-AA2).

^c 0 = As sobrancelhas têm cobertura total e nenhuma área de queda de pelo, 1 = Existem falhas mínimas na sobrancelha e a distribuição é uniforme. Em pacientes com pontuação na escala *ClinRO* para perda de pelo das sobrancelhas $\geq$ 2 no período basal (n=124, 136 e 188, respectivamente, para BRAVE-AA1 e n=112, 104 e 161, respectivamente, para BRAVE-AA2).

^d 0 = Os cílios formam uma linha contínua ao longo das pálpebras em ambos os olhos, 1 = Há falhas mínimas e os cílios estão uniformemente espaçados ao longo das pálpebras em ambos os olhos. Em pacientes com pontuação na escala *ClinRO* para perda de cílios $\geq$ 2 no período basal (n=96, 111 e 167, respectivamente, para BRAVE-AA1 e n=90, 89 e 140, respectivamente, para BRAVE-AA2).

Figura 8: Proporção de Pacientes com SALT $\leq$ 20



^a estatisticamente significativo depois do ajuste para multiplicidade.

* valor de p para baricitinibe vs. placebo $\leq 0,05$.

** valor de p para baricitinibe vs. placebo $\leq 0,01$.

*** valor de p para baricitinibe vs. placebo $\leq 0,001$.

Eficácia na semana 52

Foi observada resposta contínua nos pacientes tratados com baricitinibe até a semana 52, com 40,5% dos pacientes em tratamento com baricitinibe 4 mg atingindo $SALT \leq 20$ (74% dos pacientes foram incluídos nesta análise). Os resultados para a gravidade da doença no período basal e duração do episódio nas subpopulações na semana 52 foram consistentes com aqueles observados na semana 36.

Qualidade de vida/resultados relatados pelo paciente na alopecia areata

Em ambos os estudos, os pacientes tratados com baricitinibe 4 mg relataram melhora na qualidade de vida, conforme medido pelo *Skindex-16* adaptado para os domínios emocionais e funcionais da alopecia areata, conforme medido pela *HADS Anxiety* (HADS-A), que não foram ajustados para multiplicidade, na semana 36 em comparação com o placebo (ver Tabela 11).

Tabela 11: Qualidade de vida/resultados relatados pelo paciente de baricitinibe na semana 36.

Estudo	BRAVE-AA1			BRAVE-AA2		
Grupo de tratamento	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
N ^a	189	184	281	156	156	234
Alteração no <i>Skindex-16</i> , adaptado para os domínios emocionais da alopecia areata, média (SE) ^b	-11,96 (2,38)	-23,46 (2,48)*	-22,97 (1,99)*	-11,98 (2,15)	-18,73 (2,17)*	-25,40 (1,73)*
Alteração no <i>Skindex-16</i> , adaptado para os domínios funcionais da alopecia areata, média (SE) ^b	-10,12 (2,25)	-15,19 (2,34)	-17,16 (1,87)*	-9,67 (1,91)	-14,05 (1,93)	-18,00 (1,54)*
Alteração na HADS-A, média (SE) ^c	-0,40 (0,23)	-1,22 (0,24)*	-0,93 (0,20)*	-0,47 (0,23)	-0,67 (0,23)	-1,19 (0,18)*

BARI = baricitinibe; PBO = placebo.

* estatisticamente significativo vs. placebo sem ajuste para multiplicidade.

^a N é o tamanho da amostra para a população do conjunto completo de análise (FAS).

^b Os tamanhos das amostras para análise no *Skindex-16* adaptado para alopecia areata são n=119, 108 e 171, respectivamente, para BRAVE-AA1 e n=156, 156 e 234, respectivamente, para BRAVE-AA2.

^c Os tamanhos das amostras para análise no HADS-A são n=189, 184 e 281, respectivamente, para BRAVE-AA1 e n=156, 156 e 234, respectivamente, para BRAVE-AA2.

Adolescentes

A eficácia e segurança de baricitinibe uma vez ao dia foram avaliadas em um único estudo clínico de Fase III duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, com duração de 36 semanas (BRAVE-AA-PEDS). Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1:1 para receber placebo, 2 mg ou 4 mg de baricitinibe. Os pacientes elegíveis foram adolescentes de 12 a menos de 18 anos de idade, com peso igual ou superior a 30 kg, que apresentaram um episódio atual de alopecia areata grave com duração superior a 6 meses (queda de cabelo envolvendo $\geq 50\%$ do couro cabeludo). Pacientes com um episódio atual superior a 8 anos não eram elegíveis, exceto se houvesse histórico de episódios de crescimento capilar nas áreas afetadas do couro cabeludo nos últimos 8 anos. As únicas terapias concomitantes permitidas para alopecia areata foram minoxidil oral ou tópico, e solução oftálmica de bimatoprost para cílios, desde que em dose estável no início do estudo. O estudo inclui uma extensão de longo prazo em andamento, com duração de até 2 anos.

O desfecho primário do estudo foi a proporção de indivíduos que alcançaram uma pontuação SALT (*Severity of Alopecia Tool*) de ≤ 20 (80% ou mais de cobertura do couro cabeludo com cabelo) na semana 36. Além disso, o estudo analisou a avaliação clínica da queda de pelos de sobrancelhas e cílios usando uma escala de 4 pontos (*ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss*TM, *ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss*TM).

Características basais

A coorte controlada por placebo do estudo BRAVE-AA-PEDS incluiu 257 pacientes adolescentes. Em todos os grupos de tratamento, a idade média foi de 14,7 anos, e 49% dos pacientes eram do sexo feminino. A duração média da alopecia areata desde o início do estudo e a duração média do episódio atual de queda de cabelo foram 6,4 e 3,2 anos, respectivamente. A pontuação mediana do SALT foi de 100 (isso equivale a 100% de queda de cabelo no couro cabeludo) e aproximadamente 54% dos pacientes foram classificados como tendo alopecia universal. Conforme medido por escalas ClinRO para pontuações de sobrancelhas e cílios de 2 ou 3, 65% dos pacientes tiveram perda significativa ou completa de pelos de sobrancelhas no início do estudo e 57% tiveram perda significativa ou completa de cílios. Todos os pacientes tinham recebido pelo menos um tratamento para alopecia areata em algum momento antes de entrarem no estudo, e 52% pelo menos um tratamento sistêmico. A utilização concomitante de tratamentos autorizados para alopecia areata foi notificada por apenas 3,1% dos pacientes durante o estudo.

Resposta clínica

Uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para baricitinibe 4 mg uma vez ao dia atingiu um SALT ≤ 20 na semana 36 em comparação com o placebo, começando já na semana 12. Foi observada uma eficácia consistente de 4 mg de baricitinibe em todos os desfechos secundários (Tabela 12). A Figura 9 mostra a proporção de pacientes que atingiram o SALT ≤ 20 até a semana 36.

Os efeitos do tratamento em subgrupos (sexo, raça, região geográfica, gravidade da doença, duração atual do episódio de alopecia areata) foram consistentes com os resultados na população geral do estudo na semana 36.

Tabela 12. Eficácia de baricitinibe em pacientes adolescentes até a semana 36

	BRAVO-AA-PEDS		
	Placebo N = 88	baricitinibe 2 mg N=84	baricitinibe 4 mg N=85
SALT $\leq$ 20 na semana 36	4,5 %	27,4 %**	42,4 %**
SALT $\leq$ 20 na semana 24	3,4 %	16,7 %**	31,8 %**
SALT $\leq$ 10 na semana 36	2,3 %	21,4 %**	36,5 %**
Escala ClinRO para perda de sobrancelha de 0 ou 1 na semana 36 com uma melhora de $\geq$ 2 pontos em relação ao início do estudo ^a	0 %	24,1%*	50,0 %*
Escala ClinRO para perda de cílios de 0 ou 1 na semana 36 com uma melhora de $\geq$ 2 pontos em relação ao início do estudo ^a	14,0 %	25,5 %	42,9%*
Mudança no Skindex-16 adaptado para o domínio das emoções da alopecia areata, LSM (SE) ^b	-3,98 (2,63)	-12,87 (2,55)*	-18,22 (2,60)*

ClinRO = desfecho relatado pelo médico; LSM = média dos mínimos quadrados; SE = erro padrão

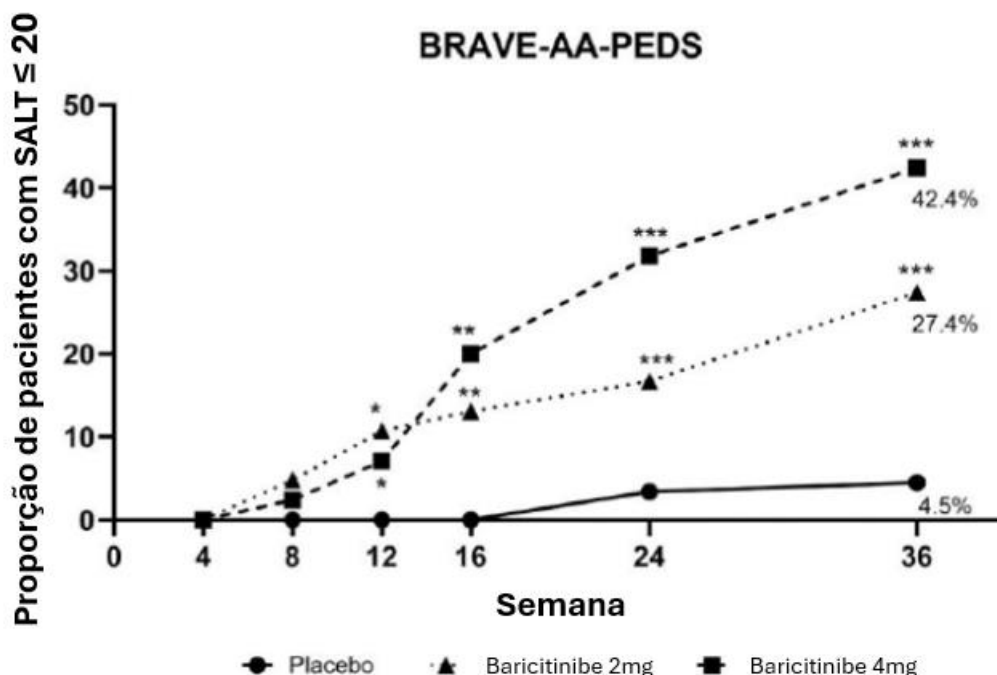
* Estatisticamente significativo *versus* placebo sem ajuste para multiplicidade.

** Estatisticamente significativo *versus* placebo com ajuste para multiplicidade.

^a Pacientes com pontuação de perda de pelos na sobrancelha de $\geq$ 2 no início do estudo pela escala ClinRO: 60 (placebo), 54 (baricitinibe 2 mg), 54 (baricitinibe 4 mg). Pacientes com pontuação de perda de cílios $\geq$ 2 no início do estudo pela escala ClinRO : 50 (placebo), 47 (baricitinibe 2 mg), 49 (baricitinibe 4 mg). Ambas as medidas ClinRO usam uma escala de resposta de 4 pontos que varia de 0, indicando nenhuma queda de cabelo/pelo, a 3, indicando nenhum cabelo notável nas sobrancelhas / cílios.

^b Os tamanhos das amostras para análise em Skindex-16 adaptado para alopecia areata na semana 36 são n = 87 (Placebo), 84 (baricitinibe 2 mg), 85 (baricitinibe 4 mg).

Figura 9: Proporção de pacientes adolescentes com SALT ≤ 20 até a semana 36



*valor de p para baricitinibe *versus* placebo $\leq 0,05$; **Valor de p para baricitinibe *versus* placebo $\leq 0,01$; *** Valor de p para baricitinibe *versus* placebo $\leq 0,001$.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: OLUMIANT (baricitinibe) é um inibidor da janus quinase (JAK) com o nome químico de {1-(etilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrila. Baricitinibe possui a fórmula empírica $C_{16}H_{17}N_7O_2S$ e peso molecular 371,42.

Mecanismo de ação: janus quinases (JAKs) são enzimas que transmitem sinais intracelulares desencadeados pela interação entre citocinas e fatores de crescimento com receptores de superfície celular que estão envolvidos na hematopoese, na inflamação e na função imunológica. Dentro da via de sinalização intracelular, as enzimas JAKs fosforilam e ativam os transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STATs), que ativam a expressão do gene dentro da célula. Baricitinibe modula estes caminhos de sinalização através da inibição parcial da atividade enzimática da JAK1 e JAK2, reduzindo assim a fosforilação e ativação de STATs.

Baricitinibe é um inibidor seletivo e reversível da JAK1 e JAK2. Em ensaios de enzimas isoladas, baricitinibe inibiu a atividade de JAK1, JAK2, TYK2 e JAK3 com valores de IC₅₀ de 5,9, 5,7, 53 e > 400 nM, respectivamente.

Propriedades farmacodinâmicas

Inibição de baricitinibe da IL-6 induzida por fosforilação de STAT3

A administração de baricitinibe resultou numa inibição dose-dependente da IL-6 induzida por fosforilação de STAT3, no sangue total de indivíduos saudáveis, com inibição máxima observada 2 horas após a dosagem, que retornou à linha de base perto de 24 horas. Níveis semelhantes de inibição foram observados utilizando tanto IL-6 (interleucina 6) ou TPO (trombopoetina) como o estímulo.

Imunoglobulinas

Os valores médios de IgG, IgM e IgA no soro diminuíram 12 semanas após o início do tratamento com baricitinibe, e mantiveram-se estáveis por pelo menos 52 semanas. Para a maioria dos pacientes, as mudanças nas imunoglobulinas ocorreram dentro do intervalo de referência normal.

Linfócitos

A média da contagem absoluta de linfócitos aumentou uma semana após o início do tratamento com baricitinibe, retornou à linha de base na semana 24 e, em seguida, manteve-se estável por pelo menos 104 semanas. Para a maioria dos pacientes, a mudança na contagem de linfócitos ocorreu dentro do intervalo normal de referência.

Proteína C-reativa

Em pacientes com artrite reumatoide, diminuições da proteína C-reativa (PCR) no soro foram observadas tão cedo quanto uma semana após o início do tratamento com baricitinibe e foram mantidas ao longo da dosagem.

Creatinina

Na artrite reumatoide, o baricitinibe induziu a um aumento médio nos níveis séricos de creatinina de 3,8 µmol/L após duas semanas de tratamento, em comparação com o placebo. Posteriormente, os valores mantiveram-se estáveis por até 104 semanas de tratamento. Na dermatite atópica, o baricitinibe induziu a um aumento médio nos níveis séricos de creatinina (3,5 µmol/L) após 12 semanas de tratamento, os quais mantiveram-se estáveis posteriormente por até 68 semanas de tratamento. Isto pode ser devido à inibição da secreção de creatinina por baricitinibe nos túbulos renais. Consequentemente, as estimativas da taxa de filtração glomerular com base na creatinina sérica podem ser ligeiramente reduzidas, sem que haja uma perda real da função renal ou ocorrência de eventos adversos renais. Na alopecia areata, a creatinina média sérica continuou a aumentar com o tempo. Na dermatite atópica e na alopecia areata, o baricitinibe foi associado a uma diminuição da cistatina C (também usada para estimar a taxa de filtração glomerular) na semana 4, sem nenhuma redução adicional posteriormente.

Pele

Na pele lesionada de pacientes com dermatite atópica, o baricitinibe reduziu a expressão de STAT3 fosforilada (pSTAT3) em queratinócitos epidérmicos. Níveis elevados de pSTAT3 estão associados ao aumento da inflamação. O tratamento com baricitinibe reduziu esses níveis de pSTAT3 nas semanas 4 e 16, refletindo a melhora da doença.

Em um modelo equivalente à pele humana tratado com citocinas pró-inflamatórias (ou seja, IL-4, IL-13, IL-31), o baricitinibe reduziu as alterações patológicas consistentes com a dermatite atópica, reduziu a expressão de pSTAT3 dos queratinócitos epidérmicos e aumentou a expressão de filagrina, uma proteína que desempenha um papel na função de barreira da pele e na patogênese da dermatite atópica.

Biomarcadores COVID-19

Baricitinibe reduz os níveis de citocinas e biomarcadores relacionados à COVID-19, incluindo IL-6, IFN-γ, MCP-3, CXCL10, IL-10, MCP-2, CCL19, PTX3 e IL-27. Além disso, os marcadores que ficam reduzidos em pacientes com COVID-19 moderada a grave, aumentaram em resposta ao baricitinibe, e incluem CCL17, GDF2 e SCF.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, baricitinibe é rapidamente absorvido com um $t_{\text{máx}}$ mediano de cerca de 1 hora e uma biodisponibilidade absoluta de cerca de 80%. A administração com as refeições não foi associada a um efeito clinicamente relevante na exposição.

Distribuição

O volume médio de distribuição após a administração da infusão intravenosa foi de 76 L, indicando a distribuição de baricitinibe nos tecidos. Baricitinibe é ligado aproximadamente 50% às proteínas plasmáticas. Baricitinibe é um substrato dos transportadores Pgp, BCRP, OAT3 e MATE2-K, que desempenham papéis na distribuição de drogas.

Metabolismo

O metabolismo de baricitinibe é mediado por CYP3A4, com aproximadamente 6% da dose identificada como biotransformação de primeira passagem. Metabólitos não foram quantificáveis no plasma. Em um estudo de farmacologia clínica, baricitinibe foi excretado predominantemente inalterado na urina (69%) e nas fezes (15%), e apenas quatro metabólitos oxidativos secundários (3 na urina, 1 nas fezes) foram identificados.

Eliminação

A eliminação renal é o principal mecanismo para o *clearance* de baricitinibe através de filtração glomerular e secreção ativa via OAT3, Pgp, BCRP e MATE2-K. Em um estudo de farmacologia clínica, aproximadamente 75% da dose administrada foi eliminada na urina, enquanto cerca de 20% da dose foi eliminada nas fezes. O *clearance* médio de baricitinibe é de 9,4 L/h em pacientes com artrite reumatoide e de aproximadamente 11 L/h em pacientes com dermatite atópica e alopecia areata. A meia-vida é de 13 a 16 horas em pacientes com artrite reumatoide, dermatite atópica e alopecia areata.

Farmacocinética em populações especiais

Idosos

A idade de 65 ou 75 anos não tem efeito sobre a exposição de baricitinibe ($C_{\text{máx}}$ e AUC).

Insuficiência renal

Foi determinado que a função renal afeta significativamente a exposição de baricitinibe. A dose de baricitinibe recomendada em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) estimada entre 30 e 60 mL/min/1,73 m² é de 2 mg, uma vez por dia. Baricitinibe não é recomendado para uso em pacientes com TFG estimada < 30 mL/min/1,73 m².

Insuficiência hepática

Não é necessário o ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. O uso de baricitinibe não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave e, portanto, não é recomendado para esses pacientes.

População pediátrica

Farmacocinética em pacientes adolescentes com alopecia areata

A meia-vida média em pacientes adolescentes de 12 a menos de 18 anos foi de aproximadamente 10 horas.

Exposição em pacientes adolescentes de 12 a menos de 18 anos com peso ≥ 30 kg: Em pacientes ≥ 30 kg com idade média e faixa etária de 14,7 (12,0 a 18,0) anos, a média e o CV% para AUC e C_{max} foram de 334 h*ng/mL (45%) e 52,9 ng/mL (23%), respectivamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

OLUMIANT é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou a qualquer um de seus componentes da fórmula e em mulheres grávidas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções: o tratamento com OLUMIANT é associado com um aumento da taxa de infecções, como infecções do trato respiratório superior. OLUMIANT deve ser usado com cautela em pacientes com infecção ativa, recorrente ou crônica clinicamente importante. Se uma infecção se desenvolver, monitorar cuidadosamente e interromper o tratamento com OLUMIANT, caso o paciente não responda ao tratamento padrão; não retomar o uso de OLUMIANT até que a infecção se resolva. Os pacientes devem ser examinados para detectar tuberculose (TB) antes de iniciar o tratamento com OLUMIANT. OLUMIANT não deve ser administrado a pacientes com TB ativa. Considerar terapia anti-TB antes do início de baricitinibe em pacientes com TB latente não tratada anteriormente.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Neutropenia: a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) < 1.000 células/mm³ foi incomumente reportada nos estudos clínicos (menos de 1% dos pacientes). Evitar o início ou interromper o tratamento com OLUMIANT em pacientes com CAN < 1.000 células/mm³.

Linfopenia: a contagem absoluta de linfócitos (CAL) < 500 células/mm³ foi incomumente reportada nos estudos clínicos (menos de 1% dos pacientes). Evitar o início ou interromper o tratamento com OLUMIANT em pacientes com CAL < 500 células/mm³.

O risco de linfocitose aumentou em pacientes idosos com artrite reumatoide. Foram relatados casos raros de distúrbios linfoproliferativos.

Reativação viral: as reativações virais, incluindo os casos de reativação do vírus do herpes (por exemplo, herpes zoster e herpes simplex), foram reportadas nos estudos clínicos com

OLUMIANT. Caso o paciente desenvolva herpes zoster, o tratamento com OLUMIANT deve ser interrompido até que o episódio se resolva.

Antes de iniciar o tratamento com OLUMIANT, os pacientes devem ser examinados para detectar hepatite viral, de acordo com os guias clínicos. Os pacientes com evidência de infecção ativa por hepatite B ou C foram excluídos dos estudos clínicos. Os pacientes que estavam positivos para o anticorpo da hepatite C, mas negativos para o vírus tipo RNA da hepatite C, foram autorizados a se inscrever. Pacientes com anticorpos de superfície da hepatite B e anticorpos do núcleo da hepatite B, sem antígeno de superfície da hepatite B, foram autorizados a se inscrever; esses pacientes devem ser monitorados quanto a expressão do DNA do vírus da hepatite B (HBV). Caso o DNA do HBV seja detectado, consulte um hepatologista.

Imunizações: não há dados disponíveis sobre a resposta à vacinação com vacinas vivas em pacientes recebendo OLUMIANT. O uso de OLUMIANT com vacinas vivas atenuadas não é recomendado. Atualizar as imunizações de acordo com as diretrizes de imunização atuais antes de iniciar a terapia com OLUMIANT.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Hemoglobina: as diminuições dos níveis de hemoglobina para < 8 g/dL foram incomumente reportadas com o tratamento de OLUMIANT (menos de 1% dos pacientes). Evitar o uso de OLUMIANT em pacientes com hemoglobina < 8 g/dL.

Lipídeos: aumentos nos parâmetros de lipídeos, incluindo colesterol total, LDL, HDL e triglicérides, foram reportados em pacientes tratados com OLUMIANT. Avaliar os parâmetros lipídicos aproximadamente 12 semanas após o início da terapia com OLUMIANT. Gerenciar os pacientes de acordo com os guias clínicos aplicáveis para o tratamento de hiperlipidemia. As elevações no colesterol LDL diminuíram para os níveis de pré-tratamento em resposta a terapia com estatinas. O efeito das elevações dos parâmetros lipídicos na morbidade e na mortalidade cardiovascular não foi determinado.

Aminotransferases: o aumento para ≥ 5 e ≥ 10 x LSN (limite superior de normalidade) foram incomumente observados para ambos ALT e AST em pacientes tratados com OLUMIANT nos estudos clínicos (menos de 1% dos pacientes). Nos estudos de artrite reumatoide, em pacientes sem tratamento prévio, o uso combinado com metotrexato resultou no aumento da frequência da elevação das transaminases hepáticas quando comparado com a monoterapia com OLUMIANT. Se o aumento na ALT ou AST for observado, e houver suspeita de lesão hepática induzida pelo medicamento, OLUMIANT deve ser interrompido até que o diagnóstico seja excluído.

Eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE): um outro inibidor da JAK foi avaliado em um grande estudo randomizado, em pacientes com artrite reumatoide, com 50 anos ou mais e com pelo menos um fator de risco cardiovascular, sendo observada uma taxa maior de eventos cardiovasculares adversos maiores, incluindo infarto do miocárdio (IM), acidente vascular cerebral e morte cardiovascular, em comparação com inibidores de TNF. Em um estudo observacional retrospectivo de OLUMIANT em pacientes com artrite reumatoide, uma taxa maior de eventos cardiovasculares adversos maiores foi observada em comparação com pacientes tratados com inibidores de TNF. Em uma análise integrada planejada de dois estudos randomizados controlados com ativo de baricitinibe, um aumento no risco de MACE não foi observado. OLUMIANT deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de risco para eventos cardiovasculares adversos maiores.

Tromboembolismo venoso: foram reportados eventos de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) em pacientes que receberam OLUMIANT. Em uma análise integrada planejada de dois estudos randomizados controlados com ativo de baricitinibe e em um estudo observacional retrospectivo de OLUMIANT em pacientes com artrite reumatoide, uma taxa maior de eventos tromboembólicos venosos foi observada em comparação com pacientes tratados com inibidores de TNF. Esses eventos foram descritos com o uso de outros inibidores da JAK. OLUMIANT deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco para TVP/EP, tais como idosos, obesidade, histórico de TVP/EP prévias ou pacientes que serão operados e ficarão imobilizados. Se as características clínicas da TVP/EP ocorrerem, o tratamento com OLUMIANT deve ser interrompido, o paciente deve ser avaliado prontamente e um tratamento adequado para o quadro deve ser estabelecido.

COVID-19: a profilaxia para tromboembolismo venoso é recomendada a menos que contraindicada (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Há informações limitadas sobre o uso de OLUMIANT em pacientes com COVID-19 e quaisquer dos seguintes achados clínicos:

- infecções graves ativas concomitantes;
- CAN < 1.000 células/mm³;
- CAL < 200 células/mm³;
- Hemoglobina < 8 g/dL.

Perfurações gastrointestinais: eventos de perfuração gastrointestinal foram reportados em estudos clínicos com OLUMIANT, embora o papel da inibição da JAK nestes eventos não seja conhecido. OLUMIANT deve ser usado com cautela em pacientes que possam ter o risco aumentado para perfuração gastrointestinal (por exemplo, pacientes com histórico de diverticulite). Pacientes com sintomas abdominais de início recente devem ser avaliados prontamente para identificação precoce da perfuração gastrointestinal.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: baricitinibe não produziu alterações neoplásicas em estudos de carcinogenicidade em ratos de dois anos e ratos transgênicos de seis meses. Baricitinibe não foi genotóxico nos ensaios de mutagenicidade bacteriana (Ensaio Ames), em ensaios de aberração cromossomal *in vitro* utilizando linfócitos humanos cultivados, ou em ensaios de micronúcleos *in vivo* em ratos.

O risco de malignidade, incluindo linfoma, é maior em pacientes com artrite reumatoide. Os medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de malignidade, incluindo linfoma. Linfoma e outras malignidades, incluindo câncer de pele não melanoma (CPNM), foram reportadas em pacientes tratados com OLUMIANT. Um outro inibidor da JAK foi avaliado em um grande estudo randomizado, em pacientes com artrite reumatoide com 50 anos ou mais, sendo observada uma taxa maior de malignidades (excluindo câncer de pele não melanoma), em comparação com inibidores de TNF. Devem ser considerados os benefícios e os riscos para cada paciente antes de iniciar ou continuar a terapia com OLUMIANT.

Exame de pele periódico é recomendado para pacientes que tem risco aumentado de câncer de pele.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

Atenção: este medicamento contém soja.

Gravidez (categoria C): com base no mecanismo de ação e nos achados em animais, OLUMIANT pode causar dano fetal. Alertar mulheres com potencial reprodutivo que elas devem evitar engravidar enquanto estiverem recebendo OLUMIANT. Se a paciente engravidar durante o tratamento com OLUMIANT, informar a paciente sobre o risco potencial de dano fetal.

Os efeitos no desenvolvimento fetal humano não são conhecidos. A via da JAK/STAT demonstrou estar envolvida na adesão celular e na polaridade celular, que podem afetar o desenvolvimento embrionário precoce. Com base no mecanismo de ação e nos achados toxicológicos maternos e embrio-fetais, incluindo anomalias no esqueleto em animais tratados em excesso em relação à exposição humana máxima, OLUMIANT não deve ser utilizado durante a gravidez.

Fertilidade: mulheres em idade fértil devem tomar as precauções apropriadas para evitar engravidar durante o tratamento com OLUMIANT e por, no mínimo, uma semana depois do final do tratamento.

Em um estudo combinado de fertilidade de ratos machos/fêmeas, baricitinibe diminuiu o desempenho reprodutivo da classificação geral (diminuiu os índices de fertilidade e concepção). Em ratas fêmeas, diminuiu o número de corpos lúteos e locais de implantação, aumentou a perda pré-implantação e/ou eventos adversos na sobrevivência intrauterina dos embriões. Uma vez que não houve efeitos na espermatogênese (como avaliado por histopatologia) ou pontos finais do sêmen/esperma dos ratos machos, a diminuição do desempenho reprodutivo da classificação global foi provavelmente resultante desses efeitos femininos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação: é desconhecido se baricitinibe está presente no leite humano. Baricitinibe foi detectado no leite de ratas lactantes. A relação entre a diminuição no peso dos filhotes em ratas no estudo pré e pós-natal e a exposição ao OLUMIANT durante lactação é incerta, uma vez que os animais também foram expostos a OLUMIANT durante a gestação.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

A amamentação não é recomendada durante o tratamento com OLUMIANT.

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia de OLUMIANT em pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade não foram estabelecidas. A segurança e eficácia de OLUMIANT foi estabelecida para pacientes pediátricos acima de 12 anos com alopecia areata.

Uso geriátrico: dos 3.100 pacientes tratados nos Estudos I a IV de fase 3, um total de 537 pacientes com artrite reumatoide tinha 65 anos de idade ou mais, incluindo 71 pacientes com 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças globais de segurança ou eficácia entre estes indivíduos e indivíduos mais jovens, e outra experiência clínica relatada não identificou diferenças nas respostas entre idosos e pacientes mais jovens, porém a maior sensibilidade de alguns indivíduos mais velhos não pode ser descartada (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética em populações especiais). Sabe-se que baricitinibe é substancialmente excretado pelos rins, e o risco de reações adversas a esta droga pode ser maior em pacientes com função renal comprometida. Uma vez que pacientes idosos são mais propensos a apresentar redução da função renal, deve ter-se cuidado na seleção da dose e o monitoramento da função renal pode ser útil (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Pacientes com insuficiência hepática: não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado. O uso de OLUMIANT não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático grave e, portanto, não é recomendado para esses pacientes (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética em populações especiais).

Pacientes com insuficiência renal: foi determinado que a função renal afeta significativamente a exposição ao baricitinibe. A dose recomendada de OLUMIANT em pacientes com TFG estimada entre 30 e 60 mL/min/1,73 m² é 2 mg uma vez ao dia. OLUMIANT não é recomendado para utilização em pacientes com TFG estimada de < 30 mL/min/1,73 m² (ver seções 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética em populações especiais). /

Medicamentos imunossupressores: na artrite reumatoide, não é recomendada a combinação com DMARDs biológicos ou outros inibidores da JAK, uma vez que não se pode excluir o risco de efeito aditivo de imunossupressão. Dados sobre o uso de baricitinibe com medicamentos imunossupressores potentes (por exemplo, azatioprina, tacrolimus e ciclosporina) são limitados e deve-se ter cuidado ao usar essas combinações. Na dermatite atópica e na alopecia areata, a associação com imunomoduladores biológicos, outros inibidores da JAK, ciclosporina ou outros imunossupressores potentes não foi estudada e não é recomendada, uma vez que não se pode excluir o risco de efeito aditivo de imunossupressão.

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: OLUMIANT não tem qualquer influência ou tem uma influência negligenciável sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Potencial de baricitinibe em afetar outras drogas

Enzimas do citocromo P450: baricitinibe, *in vitro*, não inibiu nem induziu significativamente a atividade das enzimas do citocromo P450 (CYPs 3A, 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2D6). Em estudos de farmacologia clínica, a coadministração de baricitinibe com os substratos da CYP3A como a sinvastatina, etinilestradiol ou levonorgestrol, não resultou em alterações clinicamente significativas na farmacocinética para estas drogas.

Transportadores: baricitinibe, *in vitro*, não inibiu as glicoproteínas-P (Pgp) transportadoras ou polipeptídeos de transporte aniônico orgânico (OATP) 1B1. Baricitinibe, *in vitro*, não inibiu o

transportador aniônico orgânico (OAT) 1, OAT2, OAT3, transportador catiônico orgânico (OCT) 1, OCT 2, OATP1B3, proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) e proteína de extrusão tóxica e multidroga (MATE) 1 e MATE2-K, mas alterações clinicamente significativas para as drogas que são substratos para estes transportadores são improváveis. Em estudos de farmacologia clínica não houve efeitos clinicamente significativos quando baricitinibe foi coadministrado com digoxina (substrato Pgp) ou metotrexato (substrato de vários transportadores).

Potencial de outras drogas em afetar baricitinibe

Enzimas do citocromo P450: baricitinibe, *in vitro*, é um substrato da CYP3A4. Em estudos de farmacologia clínica, a coadministração de baricitinibe com cetoconazol (inibidor do CYP3A) não resultou em efeitos clinicamente significativos. A coadministração de baricitinibe com fluconazol (inibidor do CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) ou rifampicina (indutor do CYP3A) não resultou em efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de baricitinibe.

Transportadores: baricitinibe, *in vitro*, é um substrato para o OAT3, Pgp, BCRP e MATE2-K. Em estudos de farmacologia clínica, uma dose de probenecida (inibidor do OAT3 com alto potencial de inibição) resultou em um aumento de duas vezes, aproximadamente, na $AUC_{(0-\infty)}$ sem efeito na $C_{\text{máx}}$ ou $T_{\text{máx}}$ de baricitinibe. Simulações com diclofenaco e ibuprofeno (inibidores do OAT3 com baixo potencial de inibição) presumiram efeitos mínimos na exposição ao baricitinibe. A coadministração de baricitinibe com ciclosporina (inibidor do Pgp/BCRP) ou metotrexato (substrato de diversos transportadores) não resultou em efeitos clinicamente significativos na exposição ao baricitinibe.

Nenhum estudo foi conduzido para investigar possível interação entre OLUMIANT e plantas medicinais, álcool, nicotina e realização de exames laboratoriais e não laboratoriais.

Medicamentos imunossupressores: na artrite reumatoide, a associação com DMARDs biológicos ou outros inibidores da JAK não foi estudada e não é recomendada. A utilização de OLUMIANT com medicamentos imunossupressores potentes, como azatioprina, tacrolimus ou ciclosporina foi limitada nos estudos clínicos de baricitinibe, não sendo possível excluir o risco de um efeito aditivo de imunossupressão. Na dermatite atópica e na alopecia areata, a associação com imunomoduladores biológicos, outros inibidores da JAK, ciclosporina ou outros imunossupressores potentes não foi estudada e não é recomendada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). O prazo de validade do produto nestas condições de armazenagem é de 36 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico: os comprimidos revestidos e de liberação imediata possuem uma área rebaixada em cada face da superfície do comprimido. O comprimido de 2 mg é rosa claro, oblongo, gravado com a inscrição em baixo relevo “Lilly” de um lado e “2” do outro lado. O comprimido de 4 mg é rosa médio, redondo, gravado com a inscrição em baixo relevo “Lilly” de um lado e “4” do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia:

Artrite reumatoide: a dose recomendada de OLUMIANT é de 4 mg uma vez ao dia. Para alguns pacientes, a dose de 2 mg uma vez ao dia pode ser apropriada, como aqueles de 65 anos de idade ou mais e pacientes com histórico de infecções crônicas ou recorrentes. Uma dose de 2 mg uma vez ao dia também pode ser considerada para pacientes que obtiveram controle prolongado da atividade da doença com a dose de 4 mg, uma vez ao dia, e são elegíveis para redução da dose.

OLUMIANT pode ser usado como monoterapia ou em combinação com metotrexato.

A combinação com medicamentos DMARDs biológicos ou com outro inibidor da JAK não foi estudada em pacientes com artrite reumatoide e não é recomendada.

Dermatite atópica: a dose recomendada de OLUMIANT é de 4 mg uma vez ao dia. Para alguns pacientes, a dose de 2 mg uma vez ao dia pode ser apropriada, como aqueles de 65 anos de idade ou mais e pacientes com histórico de infecções crônicas ou recorrentes.

OLUMIANT pode ser usado como monoterapia ou em combinação com corticosteroides tópicos. Inibidores tópicos de calcineurina também podem ser usados.

A combinação com imunomoduladores biológicos, outros inibidores de JAK, ciclosporina ou outros imunossupressores potentes não foi estudada em pacientes com dermatite atópica e não é recomendada.

COVID-19: a dose recomendada de OLUMIANT é de 4 mg uma vez ao dia durante 14 dias ou até a alta hospitalar, o que ocorrer primeiro.

OLUMIANT pode ser usado com ou sem rendesivir.

A combinação de OLUMIANT com DMARDs biológicos ou com outros inibidores da JAK não foi estudada e não é recomendada.

A profilaxia para tromboembolismo venoso é recomendada a menos que contraindicado (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Alopecia areata::

A dose recomendada de OLUMIANT para adultos e adolescentes, com idade igual ou superior a 12 anos e com peso ≥ 30 kg é de 4 mg uma vez ao dia.

Para alguns pacientes adultos, a dose de 2 mg uma vez ao dia pode ser apropriada, como aqueles de 65 anos de idade ou mais e pacientes com histórico de infecções crônicas ou recorrentes. A dose de 2 mg uma vez ao dia também pode ser considerada para pacientes adultos que alcançaram controle sustentado da atividade da doença com 4 mg uma vez ao dia e são elegíveis para redução gradual da dose.

Para pacientes adultos e adolescentes, quando o controle sustentado da atividade da doença for alcançado, é recomendado continuar o tratamento por pelo menos vários meses a fim de evitar recidiva. O benefício-risco do tratamento deve ser reavaliado individualmente, em intervalos regulares.

Deve-se considerar a descontinuação do tratamento em pacientes que não apresentarem evidências de benefício terapêutico após 36 semanas de tratamento.

Para pacientes adultos e adolescentes, a combinação com imunomoduladores biológicos, outros inibidores de JAK, ciclosporina ou outros imunossupressores potentes não foi estudada em pacientes com alopecia areata e não é recomendada.

Modo de usar:

Artrite reumatoide, dermatite atópica e alopecia areata: OLUMIANT é administrado por via oral, com ou sem alimento, e seu uso deve ser contínuo, interrompido somente sob orientação médica. **Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

COVID-19: OLUMIANT é administrado por via oral, com ou sem alimento.

Administração alternativa para tratamento da COVID-19: para pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros, pode ser considerada a administração por:

- dispersão oral;
- sonda de gastrostomia;
- sonda nasogástrica (sonda NG) ou sonda orogástrica (sonda OG).

É recomendado o uso de sonda de silicone, poliuretano ou PVC, de calibre 10 F ou maior, baseado em testes *in vitro*.

Os comprimidos inteiros podem ser dispersos ou podem ser esmagados para dispersão. Se os comprimidos forem esmagados, use medidas de controle adequadas ou equipamentos de proteção individual. Seguir práticas padrões de enxague da sonda com água antes e após a administração do medicamento.

- Coloque os comprimidos em um recipiente com, pelo menos, o volume mínimo de água para dispersão (ver Tabela 13) em temperatura ambiente, e gire suavemente para dispersar. Após girar os comprimidos para dispersar, a água é turva de branca a esbranquiçada a rosa claro com partículas finas. Para a administração por sonda, assegure que os comprimidos estejam

suficientemente dispersos para permitir a passagem livre pela ponta da seringa. Pode levar de 5 a 10 minutos até que os comprimidos estejam finamente dispersos.

- Administre imediatamente. Para evitar o entupimento de sondas de fino calibre (menor que 12 F) a seringa pode ser segurada horizontalmente e agitada durante a administração.

- Adicione pelo menos o volume mínimo de água em temperatura ambiente (ver Tabela 13) ao recipiente, agite para coletar qualquer resíduo de medicamento e administre imediatamente.

Tabela 13: Volumes para dispersão e para enxágue do recipiente para administração alternativa

Via de administração	Volume para dispersão	Volume para enxágue do recipiente
Dispersão oral	10 mL (mínimo de 5 mL)	10 mL (mínimo de 5 mL)
Sonda de gastrostomia	15 mL (mínimo de 10 mL)	15 mL (mínimo de 10 mL)
Sonda NG ou Sonda OG	30 mL	15 mL

Modificações na dose em pacientes com insuficiência renal: a dose recomendada de OLUMIANT em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) estimada entre 30 e 60 mL/min/1,73 m² é de 2 mg uma vez ao dia. OLUMIANT não é recomendado para uso em pacientes com TFG estimada < 30 mL/min/1,73 m².

Modificações na dose em pacientes com insuficiência hepática: não é necessário ajuste da dose de OLUMIANT em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. OLUMIANT não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência hepática grave.

Modificações na dose devido a interações medicamentosas: a dose recomendada de OLUMIANT para pacientes que tomam inibidores de transportador de ânion orgânico 3 (OAT3) com forte potencial de inibição, assim como a probenidica, é de 2 mg uma vez ao dia.

Uso geriátrico:

Artrite reumatoide e dermatite atópica: a experiência clínica em pacientes com idade ≥ 65 anos é muito limitada. A dose inicial recomendada nesses pacientes é de 2 mg.

COVID-19: não é necessário ajuste de dose em pacientes com idade ≥ 75 anos.

Alopecia areata: OLUMIANT não foi estudado em pacientes com idade ≥ 65 anos. Nesses pacientes a dose inicial de 2 mg pode ser apropriada.

Uso pediátrico: a segurança e eficácia de OLUMIANT em crianças e adolescentes com idades entre 0 e 12 anos ainda não foram estabelecidas. Não estão disponíveis dados nesta população. A segurança e a eficácia de OLUMIANT em crianças com menos de 12 anos de idade ou com peso inferior a 30 kg com alopecia areata ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Artrite reumatoide

Um total de 3.770 pacientes foram tratados com OLUMIANT em estudos clínicos em artrite reumatoide, representando 14.744 pacientes-ano de exposição. Destes, 2.961 pacientes com artrite reumatoide foram expostos a OLUMIANT durante pelo menos um ano. Seis estudos controlados por placebo foram integrados (997 pacientes com baricitinibe 4 mg uma vez ao dia e 1.070 pacientes com placebo) para avaliar a segurança de OLUMIANT em comparação ao placebo, por até 16 semanas após o início do tratamento.

Dermatite atópica

Um total de 2.636 pacientes foram tratados com OLUMIANT em estudos clínicos em dermatite atópica, representando um total de 4.628 pacientes-ano de exposição. Destes, 1.659 pacientes com dermatite atópica foram expostos a OLUMIANT durante pelo menos um ano. Cinco estudos controlados por placebo foram integrados (489 pacientes com baricitinibe 4 mg uma vez ao dia e 743 pacientes com placebo) para avaliar a segurança de OLUMIANT em comparação ao placebo, por até 16 semanas após o início do tratamento.

Alopecia areata

Adultos

Um total de 1.303 pacientes foram tratados com OLUMIANT em estudos clínicos em alopecia areata, representando um total de 2.218 pacientes-ano de exposição. Destes, 1.064 pacientes com alopecia areata foram expostos a OLUMIANT durante pelo menos um ano. Ambos os estudos controlados por placebo foram integrados (540 pacientes com baricitinibe 4 mg uma vez ao dia e 371 pacientes com placebo) para avaliar a segurança de OLUMIANT em comparação ao placebo, por até 36 semanas após o início do tratamento.

Adolescentes

Um total de 245 pacientes de 12 a menos de 18 anos de idade foram expostos a qualquer dose de baricitinibe no estudo de fase III BRAVE-AA-PEDS. No geral, o perfil de segurança nesses pacientes foi comparável ao observado na população adulta. Acne (10,6%) e neutropenia (3,6%) ($< 1 \times 10^9$ células/L) foram mais comuns em comparação com adultos.

As frequências apresentadas na Tabela 14 representam dados integrados dos estudos clínicos de artrite reumatoide, dermatite atópica e alopecia areata. As diferenças nas frequências entre as indicações são apresentadas após a tabela.

Tabela 14 – Dados dos Estudos Clínicos

Sistema do corpo / Termos de reações adversas do medicamento	Muito comum ≥ 10%	Comum ≥ 1% e < 10%	Incomum ≥ 0,1% e < 1%
Distúrbios gastrointestinais			
Náusea		x	
Dor abdominal		x	
Infecções e infestações			
Infecções do trato respiratório superior	x		
Gastroenterite		x	
Infecções do trato urinário		x	
Herpes simples		x	
Herpes zoster		x	
Investigações			
Ganho de Peso			x
Distúrbios do sistema nervoso			
Dor de cabeça		x	
Distúrbios vasculares			
Trombose venosa profunda			x
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			
Embolia pulmonar			x
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Acne		x	
Parâmetros laboratoriais^a			
Química clínica			
Creatina fosfoquinase > 5 x LSN		x	
Colesterol LDL ≥ 130 mg/dL (≥ 3,36 mmol/L)	x		
Triglicérides ≥ 500 mg/dL (≥ 5,65 mmol/L)			x
ALT ≥ 3 x LSN		x	
AST ≥ 3 x LSN			x
Hematologia			
Neutropenia < 1.000 células/mm ³			x
Trombocitose > 600.000 células/mm ³		x	

^a Conforme avaliado pelos valores medidos dentro da base de dados dos estudos clínicos. As frequências são baseadas nas diferenças entre o pré-tratamento e pós-tratamento (com número de risco como denominador), com exceção da ALT e AST para as quais as frequências são baseadas nas elevações observadas durante o tratamento.

Artrite reumatoide:

Em pacientes tratados com baricitinibe nos estudos clínicos em artrite reumatoide, acne e creatina fosfoquinase > 5 x LSN foram incomuns.

Dermatite atópica:

Em pacientes tratados com baricitinibe nos estudos clínicos em dermatite atópica, náusea, trombocitose > 600.000 células/mm³ e ALT $\geq$ 3 x LSN foram incomuns; e herpes zoster foi muito rara.

Alopecia areata:

Adultos

Em pacientes tratados com baricitinibe nos estudos clínicos em alopecia areata, AST $\geq$ 3 x LSN foi comum, dor abdominal, herpes zoster e trombocitose > 600.000 células/mm³ foram incomuns; e embolia pulmonar e trombose venosa profunda não foram reportadas.

Adolescentes

Em pacientes adolescentes tratados com baricitinibe 4 mg nos estudos clínicos em alopecia areata, gastroenterite, herpes simples, herpes zoster e trombocitose > 600.000 células/mm³ foram incomuns. Neutropenia < 1.000 células/mm³ foi comum e triglicérides $\geq$ 500 mg/dL ($\geq$ 5,65 mmol/L) não foi reportada.

Descrição de reações adversas selecionadas

Náusea

Nos estudos clínicos em artrite reumatoide, em pacientes não previamente tratados, a frequência de náuseas, ao longo de 52 semanas, foi maior na terapia combinada de metotrexato com OLUMIANT (9,3%) do que na monoterapia com metotrexato (6,2%) ou na monoterapia com OLUMIANT (4,4%). Nos dados integrados dos estudos clínicos de artrite reumatoide, dermatite atópica e alopecia areata, as náuseas foram mais frequentes durante as duas primeiras semanas de tratamento.

Infecções

Nos dados integrados dos estudos clínicos de artrite reumatoide, dermatite atópica e alopecia areata, a maioria das infecções teve gravidade leve a moderada. A frequência do herpes zoster foi comum na artrite reumatoide, muito rara na dermatite atópica e incomum na alopecia areata. Nos estudos clínicos em dermatite atópica, ocorreram menos infecções de pele, que exigiram tratamento com antibióticos, com OLUMIANT do que com placebo.

A incidência de infecções graves com OLUMIANT foi semelhante à do placebo. A incidência geral de infecções graves permaneceu estável durante a exposição de longo prazo. A taxa de incidência geral de infecções graves no programa de estudos clínicos foi de 3,2 por 100 pacientes-ano em artrite reumatoide, 2,1 por 100 pacientes-ano em dermatite atópica e 0,6 por 100 pacientes-ano em alopecia areata. Pneumonia grave e herpes zoster grave foram incomuns em pacientes com artrite reumatoide.

Elevação das transaminases hepáticas

Aumentos dose-dependentes na atividade de ALT e AST no sangue foram relatados em estudos estendidos ao longo da semana 16. As elevações na ALT/AST médias permaneceram estáveis ao longo do tempo. A maioria dos casos de elevações da transaminase hepática $\geq$ 3 x LSN foram assintomáticos e transitórios.

Em pacientes com artrite reumatoide, a associação de OLUMIANT com medicamentos potencialmente hepatotóxicos, como o metotrexato, resultou no aumento da frequência destas elevações.

Elevação de lipídeos

Nos dados integrados dos estudos clínicos de artrite reumatoide, dermatite atópica e alopecia areata, o tratamento com OLUMIANT foi associado a aumentos nos triglicérides e a aumentos dose-dependentes no colesterol total, colesterol LDL e colesterol HDL. Não houve alteração na

razão LDL/HDL. As elevações foram observadas em 12 semanas e permaneceram estáveis depois disso, com um valor superior ao período basal, inclusive no estudo de extensão de longo prazo na artrite reumatoide. A média do colesterol total e LDL aumentou até a semana 52 em pacientes com dermatite atópica e alopecia areata.

Os aumentos do colesterol LDL diminuíram para os níveis anteriores ao tratamento em resposta à terapia com estatinas.

Creatina fosfoquinase (CPK)

O tratamento com OLUMIANT foi associado a aumentos de CPK dose-dependentes. Elevações da CPK média foram observadas em 4 semanas e permaneceram estáveis, com um valor superior ao período basal depois disso. Entre as indicações, a maioria dos casos de elevações de CPK > 5 x LSN foram transitórios e não exigiram a descontinuação do tratamento. Nos estudos clínicos não existiram casos confirmados de rabdomiólise.

Neutropenia

As contagens médias de neutrófilos diminuíram em 4 semanas e permaneceram estáveis, com um valor inferior ao período basal ao longo do tempo. Não houve uma relação clara entre a neutropenia e a ocorrência de infecções graves. No entanto, em estudos clínicos, o tratamento foi interrompido em resposta a CAN < 1.000 células/mm³.

Trombocitose

Elevações na média das contagens de plaquetas foram observadas e permaneceram estáveis, com um valor superior ao período basal ao longo do tempo.

COVID-19

As frequências apresentadas na Tabela 15 representam dados integrados do estudo clínico de COVID-19.

Tabela 15: Dados de reações adversas em estudos controlados por placebo, até 29 dias

Sistemas do corpo / Termos de reações adversas do medicamento	Muito comum ≥ 10%	Comum ≥ 1% e < 10%	Incomum ≥ 0,1% e < 1%
Distúrbios gastrointestinais			
Náusea			x
Dor abdominal ^a			x
Infecções e infestações			
Infecções do trato respiratório superior ^b			x
Herpes simplex ^c			x
Herpes zoster			x
Infecções do trato urinário		x	
Distúrbios do sistema nervoso			
Dor de cabeça			x
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			
Embolia pulmonar		x	
Distúrbios vasculares			
Trombose venosa profunda		x	
Parâmetros laboratoriais^d			
Creatina fosfoquinase > 5 x LSN ^c		x	
ALT ≥ 3 x LSN	x		
AST ≥ 3 x LSN	x		
Neutropenia < 1.000 células/mm ³		x	
Trombocitose > 600.000 células/mm ³		x	

^a Inclui dor abdominal, dor no abdômen inferior e dor no abdômen superior.

^b Inclui sinusite aguda, sinusite crônica, amigdalite crônica, epiglote, laringite, nasofaringite, dor orofaríngea, faringite, faringotonsilite, rinite, sinobronquite, sinusite, amigdalite, traqueíte e infecção do trato respiratório superior.

^c Inclui eczema herpético, herpes genital, herpes simplex genital, erupção variceliforme de Kaposi, herpes simplex ocular, herpes oral.

^d Conforme avaliado pelos valores medidos dentro da base de dados dos estudos clínicos. As frequências são baseadas nas diferenças entre o pré-tratamento e pós-tratamento (com número em risco como denominador), com exceção do ALT e AST para os quais as frequências são baseadas nas elevações observadas durante o tratamento.

^e A frequência da creatina fosfoquinase apresentada na tabela estava disponível para um único estudo em pacientes com COVID-19 (COV-BARRIER) e não representa os dados integrados.

Dados pós-comercialização

As seguintes reações adversas são baseadas em relatos espontâneos pós-comercialização:

Comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos: erupção cutânea (*rash*)^a.

^a Inclui erupção cutânea (*rash*), dermatite, dermatite de contato, eczema, dermatite alérgica, exantema maculopapular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea pustular, erupção medicamentosa, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular.

Incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos: edema facial e urticária.

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Doses únicas acima de 40 mg e múltiplas doses acima de 20 mg diariamente por 10 dias, foram administradas nos estudos clínicos sem toxicidade limitante de dose. Os dados de farmacocinética de dose única de 40 mg em voluntários saudáveis indicaram que se espera que mais de 90% da dose administrada seja eliminada dentro de 24 horas. No caso de superdose, é recomendado que o paciente seja monitorado para sinais e sintomas de reações adversas. Os pacientes que desenvolverem reações adversas devem receber tratamento apropriado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1260.0198

Produzido por:

Lilly del Caribe, Inc. – Carolina – Porto Rico

Importado e Registrado por:

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP

CNPJ 43.940.618/0001-44

Lilly SAC 0800 701 0444

sac_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br

Venda sob prescrição.

Ou

Uso sob prescrição. Venda proibida ao comércio.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/12/2018	1194269/18-0	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/01/2017	0157817/17-2	Registro Eletrônico de Medicamento Novo	26/11/2018	N/A	VP/VPS	Comprimidos revestidos contendo 2 mg ou 4 mg de baricitinibe
18/10/2019	2526312/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	18/10/2019	2526312/19-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	18/10/2019	VP: 4, 8, DIZERES LEGAIS VPS: 9, DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos contendo 2 mg ou 4 mg de baricitinibe
24/06/2020	2014965/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/06/2020	2014965/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/06/2020	VP: 8 VPS: 9	VP/VPS	Comprimidos revestidos contendo 2 mg ou 4 mg de baricitinibe
17/02/2021	0638486/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/02/2021	0638486/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/02/2021	VPS: 7, 9	VPS	Comprimidos revestidos contendo 2 mg ou 4 mg de baricitinibe
18/08/2021	3251899/21-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/01/2020	0338806/20-9	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	09/08/2021	VP: 1, 2, 4, 6, 8, DIZERES LEGAIS VPS: 1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos contendo 2 mg ou 4 mg de baricitinibe

20/09/2021	3715959/21-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/05/2021	1797544/21-1	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	17/09/2021	VP: 1, 4, 6, 8 VPS: 1, 2, 3, 5, 8, 9	VP/VPS	Comprimidos revestidos contendo 2 mg ou 4 mg de baricitinibe
19/10/2021	4130235/21-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/10/2021	4130235/21-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/10/2021	VP: 4, 6 VPS: 5	VP/VPS	Comprimidos revestidos contendo 2mg ou 4mg de baricitinibe
19/10/2021	4132132/21-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/10/2021	4132132/21-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/10/2021	VP: 8 VPS: 9	VP/VPS	Comprimidos revestidos contendo 2mg ou 4mg de baricitinibe
01/04/2022	1485221/22-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/04/2022	1485221/22-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/04/2022	VP: DIZERES LEGAIS VPS: DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos contendo 2mg ou 4mg de baricitinibe
23/10/2023	1147767/23-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/10/2021	4245439/21-5	Inclusão de nova indicação terapêutica	16/10/2023	VP: COMPOSIÇÃO, 1, 4, 5, 6, 8, DIZERES LEGAIS VPS: 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos contendo 2mg ou 4mg de baricitinibe
07/03/2024	0284107/24-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/03/2024	0284107/24-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/03/2024	VP: 8,	VP	Comprimidos revestidos contendo 2mg ou 4mg de baricitinibe

24/10/2025	1419888/25-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/10/2025	1419888/25-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/10/2025	VP: APRESENTAÇÕES, 4, 5, 6, 8, Informações para pacientes sobre OLUMIANT® (baricitinibe) VPS: APRESENTAÇÕES, 5, 7, 8, 9	VP/VPS	Comprimidos revestidos contendo 2mg ou 4mg de baricitinibe
14/01/2026	0038746/26-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/09/2025	1218398/25-9	11119 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	29/12/2025	VP: Restrição de uso, 1, 4, 6, 8 VPS: Restrição de uso, 1, 2, 3, 5, 8, 9	VP/VPS	Comprimidos revestidos contendo 2mg ou 4mg de baricitinibe
xx/xx/2026	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	xx/xx/2026	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	xx/xx/2026	VP: 4 VPS: 5	VP/VPS	Comprimidos revestidos contendo 2mg ou 4mg de baricitinibe