



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 017-DETS-IETSI-2025
EFICACIA Y SEGURIDAD DE BARICITINIB EN PACIENTES
ADULTOS CON ALOPECIA AREATA SEVERA REFRACTARIA AL
TRATAMIENTO MÉDICO CONVENCIONAL**

Documento elaborado según Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en
Salud e Investigación N.º14-IETSI-ESSALUD-2024

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

Junio, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Lida Esther Hildebrandt Pinedo - subgerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI – EsSalud.
3. William Alexander Barzola Farfán - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
4. Jhonatan Ricardo Mejía Santivañez - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTORES CLINICOS

- Dra. Lorraine Lía Málaga Medina, médico especialista en Dermatología del Hospital Nacional Carlos Alberto Segura Escobedo – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el consultor clínico manifiesta no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes adultos con alopecia areata severa refractaria al tratamiento médico convencional. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 017-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

De acuerdo con la metodología *ad hoc* aprobada para la evaluación de solicitudes de tecnologías sanitarias, establecida mediante la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021 y ampliada mediante la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD2024, se ha elaborado el presente documento técnico. Este dictamen evalúa la eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes adultos con alopecia areata (AA) severa refractaria al tratamiento médico convencional.

En cumplimiento de la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Dra. Lorraine Lía Málaga Medina, médica especialista en Dermatología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo de la Red Asistencial Arequipa, presentó al IETSI una solicitud para el uso de baricitinib. Este medicamento, actualmente no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, fue propuesto como alternativa terapéutica para la población considerada en el presente dictamen, debido a su potencial para estimular el crecimiento del cabello en el cuero cabelludo, cejas y pestañas, así como para contribuir al bienestar psicológico y a la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes.

Con el objetivo de precisar los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica entre la médica especialista en Dermatología, Dra. Lorraine Lía Málaga Medina, y los representantes del equipo evaluador del IETSI. Como resultado de dicha reunión, se formuló la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con la especialista

Población	Pacientes adultos con alopecia areata severa* refractaria al tratamiento médico convencional†
Intervención	Baricitinib 4 mg‡
Comparador	Mejor terapia de soporte §
Desenlaces	• Calidad de vida • Bienestar psicológico¶ • Crecimiento de cabello en cuero cabelludoª • Crecimiento de cabello facial (pestañas y/o cejas) • Eventos adversos

*La alopecia areata severa se definió como un puntaje en la Herramienta de Severidad de Alopecia (SALT, por sus siglas en inglés) ≥ 50 , lo que indica una pérdida mayor o igual al 50% de cabello del cuero cabelludo.

† La refractariedad al tratamiento médico convencional se definió como una respuesta insuficiente a corticoides (tópicos, intralesionales, sistémicos orales y en pulsos), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) sintéticos convencionales como metotrexato, así como terapias tópicas como tacrolimus y minoxidil.

‡ Baricitinib 4 mg en tabletas a dosis recomendada según la etiqueta aprobada por DIGEMID (DIGEMID, 2024).

§ Los pacientes reciben como mejor terapia de soporte el uso de tratamiento coadyuvante como champús o lociones anticaídas, adquiridos por ellos mismos fuera de la institución.

¶ Ausencia de síntomas clínicos de trastornos mentales como ansiedad o depresión.

▪ Crecimiento de cabello en el cuero cabelludo que alcance un puntaje de SALT menor o igual a 20.

La alopecia areata (AA) es una enfermedad autoinmune que afecta los folículos pilosos y se distingue por la pérdida de cabello en el cuero cabelludo o cualquier otra superficie con vello (Fukumoto et al., 2021; Zhou et al., 2021). Esta condición constituye la segunda causa más prevalente de alopecia no cicatricial, después de la alopecia de patrón masculino y femenino (Pratt et al., 2017). Según un meta-análisis, la prevalencia global de la AA se estimó en alrededor del 2%, siendo mayor en el ámbito clínico (3,47%) en comparación con la población general (0,75%) (Lee et al., 2020). En Sudamérica, la prevalencia de AA se estimó en 8,66% (Lee et al., 2020), mientras que en Perú se ha reportado una proporción poblacional entre 0,1% y 0,2% (Velásquez-Lopera et al., 2023). La enfermedad afecta con mayor frecuencia a individuos menores de 30 años (Sterkens et al., 2021), sin observarse diferencias significativas entre sexos (Fukumoto et al., 2021). Se ha reportado una asociación de la AA con otras comorbilidades, como la dermatitis atópica, el lupus eritematoso sistémico, el vitíligo, la psoriasis, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad tiroidea y la artritis reumatoide (Sterkens et al., 2021; Zhou et al., 2021).

La patogenia de la AA aún no se encuentra completamente dilucidada. Sin embargo, se considera que la pérdida del privilegio inmunológico del folículo piloso por mecanismos inmunológicos desempeña un papel fundamental en su desarrollo (Pratt et al., 2017). Asimismo, esta condición se encuentra influenciada por factores genéticos y ambientales (Zhou et al., 2021). En ese escenario, se postula que la desregulación de las citoquinas de los linfocitos T colaboradores 1, 2 y 17, en conjunto con las quimiocinas, inmunoglobulinas y otros biomarcadores, contribuye significativamente a la patogenia de la enfermedad (Zaaroura et al., 2023).

Desde una perspectiva clínica, la AA se manifiesta a través de parches individuales o parches múltiples de pérdida de cabello con bordes claramente definidos (Fukumoto et al., 2021). En algunos casos, la enfermedad puede progresar hasta la pérdida total de cabello o incluso en todo el cuerpo. En la mayoría de los pacientes, la piel afectada no muestra signos de inflamación ni cicatrización, y suelen permanecer asintomáticos (Zhou et al., 2021). La región más comúnmente afectada es el cuero cabelludo, seguido de las cejas, pestañas, barba, vello axilar y vello púbico (Sterkens et al., 2021). Adicionalmente, la AA posee un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes, su autoestima e imagen corporal, lo que puede contribuir al desarrollo de trastornos mentales como la ansiedad y la depresión, (Sterkens et al., 2021; Zhou et al., 2021) independientemente de la severidad objetiva de la enfermedad (Phan & Sebaratnam, 2019).

El diagnóstico de la AA es fundamentalmente clínico (Zhou et al., 2021). En ese contexto, la dermatoscopia del cabello y el cuero cabelludo constituye una herramienta útil tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la enfermedad, basada en la identificación de hallazgos tricoscópicos. Dentro de estos, destacan los puntos amarillos, los vellos cortos y los puntos negros, cuya presencia en mayor cantidad aumenta la validez diagnóstica de la AA (Sterkens et al., 2021). Por otro lado, la histopatología se presenta como un recurso complementario en situaciones donde la presentación clínica no es clara. En estos casos, suele observarse un infiltrado linfocítico peribulbar, un rasgo característico de la enfermedad (Fukumoto et al., 2021; Sterkens et al., 2021).

La severidad de la AA puede evaluarse considerando distintos factores, entre ellos la duración de la enfermedad, la extensión y localización de la pérdida de cabello, así como el patrón de afectación (Pratt et al., 2017). Actualmente, esta evaluación se fundamenta en la extensión de la pérdida de cabello en el cuero cabelludo (B. A. King et al., 2022). Para ello, se han desarrollado escalas como la Herramienta de Severidad de Alopecia (SALT, por sus siglas en inglés), un sistema de puntuación ampliamente utilizado en ensayos clínicos aleatorizados (B. A. King et al., 2022). Esta herramienta permite cuantificar la pérdida capilar en el cuero cabelludo mediante una escala que varía de 0 (ausencia de pérdida de cabello) y 100 (pérdida completa de cabello en el cuero cabelludo) (B. King, Guttman-Yassky, et al., 2021). En ese sentido, se ha establecido que una puntuación igual o superior a 50 define los casos de AA severa (Zhou et al., 2021).

El tratamiento de la AA tiene como objetivo principal inhibir la progresión de la enfermedad y promover el recrecimiento del cabello (Zhou et al., 2021). En los casos leves, el manejo terapéutico incluye la administración de corticosteroides locales vía tópica (soluciones, champús o preparaciones en espuma), corticosteroides mediante inyecciones intralesionales, así como tacrolimus o minoxidil tópico (Lintzeri et al., 2022; Zhou et al., 2021). En los casos de AA severa, se consideran alternativas terapéuticas más intensivas como los corticosteroides sistémicos (terapia en pulsos por vía oral, endovenosa o intramuscular), la inmunoterapia de contacto y el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) como metotrexato, entre otros (Lintzeri et al., 2022; Pratt et al., 2017). Sin embargo, a pesar de las opciones de tratamiento disponibles, se ha descrito que únicamente el 30% de los pacientes con AA de cualquier grado de severidad alcanzan una remisión duradera con estas opciones terapéuticas (Fukumoto et al., 2021). Adicionalmente, si bien los casos leves de AA con una duración inferior a 12 meses suelen resolver espontáneamente, la probabilidad de remisión sin tratamiento es baja en pacientes con AA severa (B. King et al., 2022). Algunos reportes de caso han descrito que, pese al uso de corticosteroides y minoxidil, ciertos pacientes pueden presentar refractariedad al tratamiento (Bi et al., 2024).

Baricitinib es un inhibidor selectivo y reversible de la vía de la Janus quinasa (JAK, por sus siglas en inglés) 1 y 2 (B. King et al., 2022). Al bloquear estas vías de señalización

intracelular, este medicamento administrado por vía oral interfiere en la señalización de citoquinas proinflamatorias involucradas en la patogenia de la AA, como el interferón gamma y la interleuquina 15 (Freitas et al., 2023; B. King et al., 2022).

Baricitinib se comercializa bajo el nombre de Olumiant®, el cual contiene 4 mg de baricitinib en forma de comprimidos para administración por vía oral (EMA, 2022; FDA, 2022). La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas del inglés) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas del inglés) aprobaron su comercialización en junio de 2022 para el tratamiento de la AA severa en pacientes adultos (EMA, 2022; FDA, 2022).

En el Perú, baricitinib cuenta con registro sanitario de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de Olumiant® (DIGEMID, 2024). De acuerdo con su ficha técnica, se encuentra indicado para el manejo de la AA severa en pacientes adultos. El esquema de tratamiento recomendado es de 4 mg una vez al día. Sin embargo, en pacientes con factores de riesgo para tromboembolismo venoso, eventos adversos cardiovasculares mayores o neoplasias malignas, edad igual o superior a 65 años o antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes, se recomienda una dosis de 2 mg una vez al día. En aquellos pacientes que no logren un control adecuado de la enfermedad con 2 mg diarios, puede considerarse el ajuste a 4 mg diarios. Por otra parte, en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la enfermedad con 4 mg diarios y sean aptos para la reducción de dosis, se recomienda disminuir la dosis a 2 mg diarios. Adicionalmente, se sugiere continuar el tratamiento durante al menos varios meses luego de obtener una respuesta estable para prevenir recaídas, aunque la duración exacta no ha sido definida. Por último, en pacientes que no evidencien una respuesta terapéutica tras 36 semanas de tratamiento, se debe considerar la interrupción del mismo (DIGEMID, 2024). Los detalles del registro sanitario de Olumiant® en DIGEMID se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Registro sanitario y costos de adquisición de Baricitinib en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Nombre	Registro Sanitario y vigencia	Titular de registro	Laboratorio / Fabricante	Presentación	Costo unitario*	Costo a las 36 semanas**	Costo anual
Olumiant®	EE05942 02-05-2028	TECNOFA RMA S.A.	LILLY DEL CARIBE INC.	COMPRIMIDO DE 4 MG	S/ 195.17	S/ 49,182.84	S/ 71,237.05
Olumiant®	EE05943 02-05-2028	TECNOFA RMA S.A.	LILLY DEL CARIBE INC.	COMPRIMIDO DE 2 MG	ND	ND	ND

Fuente: Consulta en el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (DIGEMID) realizada el día 27 de marzo de 2025. Disponible: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>.

* El precio se obtuvo del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos y hace referencia al precio unitario mínimo en el sector público de cada comprimido de Olumiant® de 4 mg. (Fecha de consulta: 27 de marzo de 2025).

** El costo a las 36 semanas de tratamiento indica el costo del periodo mínimo necesario para evaluar la respuesta terapéutica.

ND: No disponible.

Según el Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos, el precio unitario de un comprimido de 4 mg de Olumiant® es de S/ 195.17 (datos consultados el 27 de marzo de 2025). De acuerdo con las indicaciones de uso establecidas por DIGEMID y considerando una dosis de 4 mg una vez al día, el costo del tratamiento durante 36 semanas sería de S/ 49,182.84 por paciente. Este periodo corresponde al tiempo mínimo necesario para evaluar la respuesta terapéutica según las indicaciones de etiqueta (DIGEMID, 2024).

En el contexto de EsSalud, los pacientes adultos con AA severa refractaria al tratamiento médico convencional, es decir, aquellos con una respuesta insuficiente a los corticoides (tópicos, intralesionales, sistémicos orales y en pulsos), a los FARME sintéticos convencionales como el metotrexato, así como a terapias tópicas como tacrolimus y minoxidil, reciben actualmente la mejor terapia de soporte. Esta consiste en el uso de tratamientos coadyuvantes, como lociones o champús anticaída, adquiridos por los propios pacientes fuera de la institución. Sin embargo, según la especialista, el uso de baricitinib podría ofrecer mejores resultados clínicos en comparación con la mejor terapia de soporte en pacientes adultos con AA severa refractaria al tratamiento convencional.

Por estos motivos, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes adultos con AA severa refractaria al tratamiento médico convencional.

II. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes adultos con AA severa refractaria al tratamiento médico convencional. La búsqueda se realizó en las bases de datos de Pubmed, The Cochrane Library y LILACS. Además, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC). Entre estos grupos se incluyen al *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), la *International Database of GRADE Guidelines*, la *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la *Trip Database*, la *Guidelines International Network* (G-I-N), la *Haute Autorité de Santé* (HAS), el *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), la *Comissão nacional de incorporação de tecnologias no Sus* (CONITEC), la *Canadian Medical Association* (CMA), las *American College of Physicians Clinical Practice Guidelines*, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Organización Mundial de la Salud

(OMS), el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el repositorio institucional de la DIGEMID.

Adicionalmente, se llevó a cabo una búsqueda manual de GPC en los sitios web de sociedades especializadas en AA, como la *American Academy of Dermatology*, la *British Association of Dermatologists* y la *European Academy of Dermatology*. Finalmente, se realizó una búsqueda manual en los portales ClinicalTrials.gov de los *National Institutes of Health (NIH)* y en la *International Clinical Trials registry platform (ICTRP)* de la OMS, con el objetivo de identificar ensayos clínicos en desarrollo o cuyos resultados aún no hayan sido publicados. Las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron tanto términos controlados como de lenguaje libre relacionados con la población y la intervención de interés. Además, la estrategia de búsqueda fue diseñada de manera específica para cada base de datos utilizada (Tabla S1-S3, Estrategias de búsqueda, Material suplementario).

Para la selección de estudios, de acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizó la inclusión de GPC, ETS, RS de ensayos clínicos con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III. Se incluyeron documentos sin restricción de idioma. En el caso de las GPC, se incluyeron aquellas publicadas luego de la aprobación de comercialización de baricitinib por la FDA en junio de 2022, siempre que emplearan sistemas de gradación para el nivel de evidencia y proporcionaran el grado de las recomendaciones. De no encontrar GPC que respondan específicamente a la población de interés, se consideraron aquellas que brindaran recomendaciones para pacientes con AA severa. Respecto a las RS, se priorizaron aquellas que incluían MA de comparaciones directas en lugar de meta-análisis en red. Ante la ausencia de ECA específicos para responder a la pregunta PICO, se decidió complementar la búsqueda con estudios observacionales comparativos. De persistir la ausencia de evidencia, se consideraron estudios que evaluaran pacientes con AA severa que hubieran recibido tratamientos previos. Se excluyeron las series y reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

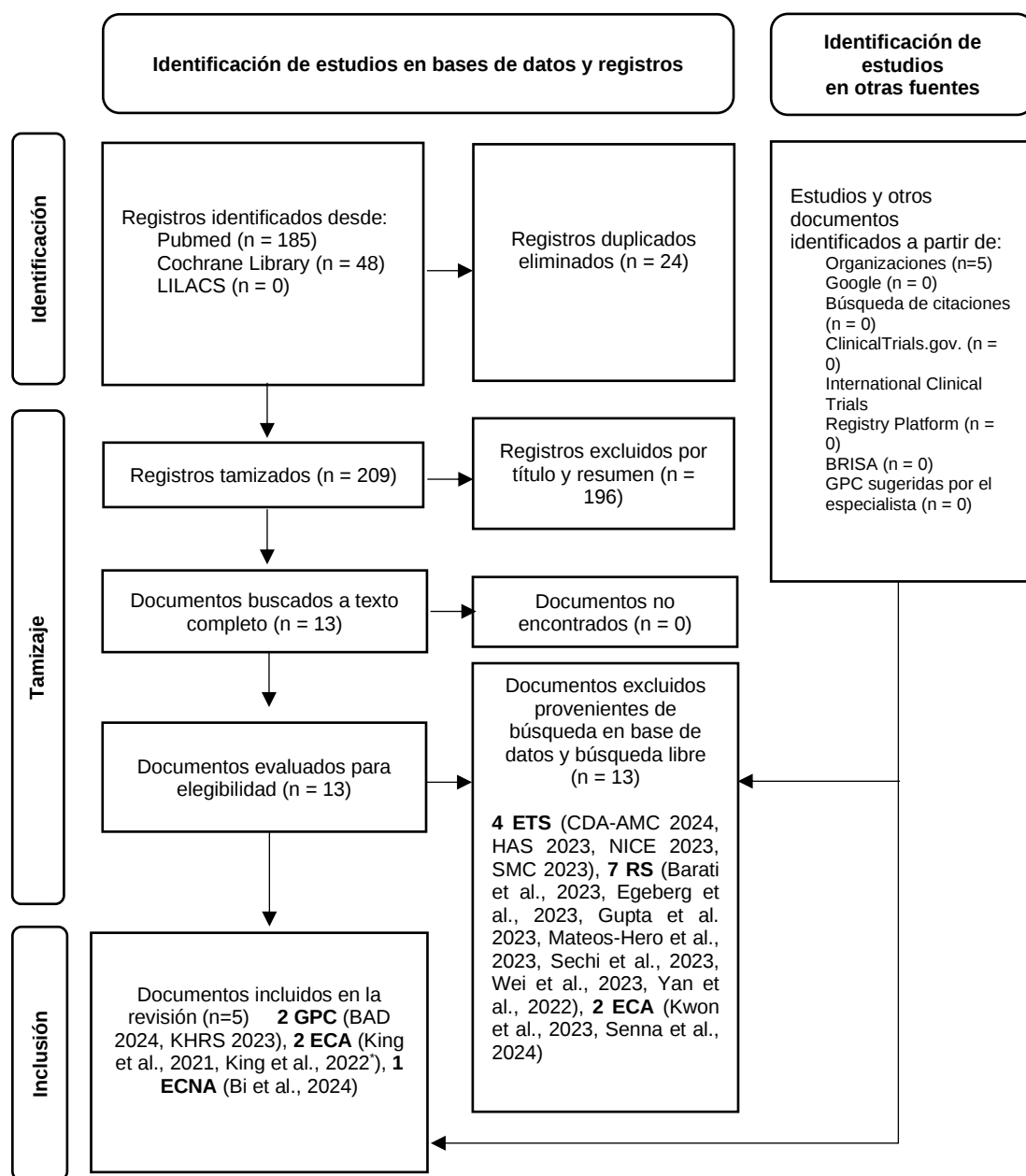
Los registros obtenidos se importaron a un programa de gestión de referencias para eliminar duplicados. Posteriormente, los registros filtrados fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.dcri.org/>). La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores del Equipo Técnico de IETSI revisaron de manera independiente los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o aquellos que requerían más información. En caso de discrepancias, se buscó alcanzar un consenso. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros preseleccionados y realizó la selección final de los estudios. La secuencia para la selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados (Figura 1).

Para el análisis crítico de los documentos incluidos, se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II)* para las GPC, la

herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2) para las RS, y la herramienta *Risk of Bias* (RoB) de la colaboración Cochrane para los ECA. En el caso de ensayos clínicos no aleatorizados (ECNA), se empleó la herramienta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I). Además, se examinaron las limitaciones metodológicas principales de cada uno de estos documentos y se evaluó su aplicabilidad en el contexto específico de EsSalud.

III. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; ECNA: Ensayo clínico no aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BAD: *British Association of Dermatologists*; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; CDA-AMC: *Canada's Drug and Health Technology Agency*; HAS: *Haute Autorité de Santé*; KHRs: *Korean Hair Research Society*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*. Este estudio incluye el reporte de dos ECA (NCT03570749 y NCT03899259). Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

La búsqueda bibliográfica se realizó el 19 de marzo del 2025. Luego del proceso de selección, aunque no se encontraron GPC que brindaran recomendaciones para la población con AA severa refractaria a algún tratamiento médico, se incluyeron dos GPC (Harries et al., 2025; Park et al., 2023) que abordaron pacientes con AA severa. Por otra parte, no se identificaron ETS que evaluaran la tecnología de interés en esta misma población. Además, se incluyeron los ECA de fase II y III pivotaes de baricitinib (B. King et al., 2022; B. King, Ko, et al., 2021), los cuales evaluaron la intervención de interés en una población con AA severa que había recibido tratamientos previos. Por último, se incluyó un ECNA (Bi et al., 2024), el cual proporciona evidencia sobre el uso de baricitinib mediante una comparación antes y después del tratamiento en pacientes con AA moderada a severa con refractariedad a tratamientos previos.

IV. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC elaborada por la Asociación Británica de Dermatólogos (BAD, por sus siglas en inglés) en 2024, recomendó el uso de un inhibidor de JAK, incluyendo baricitinib, en pacientes adultos con AA severa (recomendación fuerte a favor)¹ (Harries et al., 2025). Para emitir esta recomendación, el comité de la BAD evaluó los ECA pivotaes de fase II (B. King, Ko, et al., 2021) y III (B. King et al., 2022) de baricitinib, los cuales se detallan más adelante en el presente dictamen. En el ECA de fase II, que incluyó 110 participantes, la BAD identificó que el 33,3% de los pacientes alcanzaron un puntaje SALT ≤ 20 ² con baricitinib 2 mg, mientras que el 51,9% alcanzaron dicho objetivo con baricitinib 4 mg a las 36 semanas, obteniendo resultados significativamente superiores al placebo, que alcanzó un 3,6% ($p=0,016$ y $p=0,001$, respectivamente) (B. King, Ko, et al., 2021). Adicionalmente, en los ECA de fase III (BRAVE-AA1 y BRAVE-AA2), realizados en 654 participantes con un puntaje SALT ≥ 50 (AA severa), la BAD encontró que la proporción de pacientes que alcanzó un puntaje SALT ≤ 20 en el ECA BRAVE-AA1 fue del 38,8% para baricitinib 4 mg y 22,8% para baricitinib 2 mg, y del 35,9% y 19,4%, respectivamente, en el ECA BRAVE-AA2 (B. King et al., 2022). Respecto a los eventos adversos (EA) reportados por estos ECA de fase III, la BAD identificó casos de infección del tracto respiratorio superior (ITRS), cefalea, nasofaringitis, acné, infección del tracto urinario (ITU), entre otros.

Respecto al análisis crítico, la BAD no consideró de manera específica a la población objetivo del presente dictamen (pacientes con AA severa refractaria a tratamiento médico convencional). Sin embargo, esta GPC estuvo dirigida a una población más amplia (pacientes con AA severa), la que incluiría aquellos refractarios a tratamientos médicos previos, así como la intervención de interés en su recomendación. Asimismo, esta recomendación se sustentó en los ECA pivotaes de baricitinib realizados en una población en la que no se describe su refractariedad a tratamientos previos, lo que

¹ Indica que los beneficios de la intervención superan a los riesgos. La mayoría de los pacientes optarían por la intervención, mientras que solo una pequeña proporción no lo haría. Por otro lado, para los clínicos, la intervención sería administrada a la mayoría de sus pacientes, y para los responsables de políticas, constituiría un indicador útil de desempeño.

² El puntaje SALT ≤ 20 indica una pérdida de cabello en el cuero cabelludo menor o igual al 20% de la superficie.

podría generar dudas sobre la representatividad de esta población para la del presente dictamen. Esta GPC presentó una metodología adecuada según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE-II. Esto debido a que los autores detallaron de manera explícita la cantidad de estudios encontrados e incluidos, las estrategias de búsqueda utilizadas, la fecha de actualización, la inclusión de un revisor externo, y existe congruencia de la evidencia evaluada con la recomendación emitida. Por otro lado, dos de los 18 (11,1%) miembros del comité declararon conflictos de interés con *Eli Lilly and Company*, fabricante de baricitinib. Sin embargo, se requirió únicamente la declaración de estos conflictos, sin otras acciones específicas descritas. En conjunto, la GPC de la BAD recomienda baricitinib en una población más amplia que la planteada en el presente dictamen de ETS, la que incluiría a aquellos refractarios a tratamiento médico convencional.

La GPC elaborada por la Sociedad Coreana de Investigación del Cabello (KHRS, por sus siglas en inglés) en 2023 recomendó el uso de inhibidores de JAK en pacientes adultos con AA severa (recomendación de grado B³, nivel de evidencia 1b⁴) (Park et al., 2023). Para emitir esta recomendación, la KHRS mencionó los resultados de un ECA de fase IIa que evaluó el uso de ritlecitinib y brepocitinib, otros inhibidores de JAK, en comparación con el placebo (B. King, Guttman-Yassky, et al., 2021). En este estudio se observó que, en pacientes con AA severa, la diferencia promedio en el puntaje SALT desde la medición basal comparado con el placebo fue de 31,1 (Intervalo de confianza [IC] 95%: 18,8 a 43,5, p<0,0001) para ritlecitinib, y de 49,2 (IC 95%: 36,6 a 61,7, p<0,001) para brepocitinib luego de 24 semanas de seguimiento. La proporción de EA fue de 66,7% (32/48), 76,6% (36/47) y de 74,5% (35/47) en pacientes tratados con ritlecitinib, brepocitinib, y placebo, respectivamente. Los EA más frecuentemente reportados fueron ITRS, nasofaringitis, cefalea, acné y náuseas.

Esta GPC presentó una metodología adecuada conforme a los dominios 3 (rigurosidad metodológica) y 6 (independencia editorial) del instrumento AGREE-II. Esto debido a que los autores detallaron de manera explícita la cantidad de estudios encontrados e incluidos, las estrategias de búsqueda utilizadas, la fecha de actualización, la inclusión de un revisor externo, y se identificó cierta relación entre la evidencia evaluada y la recomendación emitida. Respecto a este último punto, la KHRS recomendó el uso de inhibidores de JAK considerando un estudio que evaluó fármacos distintos de baricitinib y en una población amplia de pacientes con AA severa. Esta intervención difiere de la de interés en el presente dictamen, mientras que, respecto a la población, podría incluir a quienes fueron refractarios a tratamientos médicos previos. Por otro lado, ninguno de los 18 miembros del comité declaró conflictos de interés con *Eli Lilly and Company*. En conjunto, la GPC de la KHRS emite una recomendación dirigida a una población amplia

³ La recomendación de grado B indica que es consistente con estudios de nivel 2 (revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o estudios individuales de cohortes) o 3 (revisiones sistemáticas de estudios de casos y controles o estudios individuales de casos y controles) o extrapolación de estudios de nivel 1 (revisiones sistemáticas o meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados individuales).

⁴ Basado en ensayos clínicos aleatorizados individuales.

de pacientes con AA severa, la que podría incluir a aquellos refractarios al tratamiento médico convencional, en quienes sugiere el uso de inhibidores de JAK, aunque utilizando evidencia derivada de intervenciones diferentes de baricitinib.

Ante la ausencia de ECA que evaluaran la intervención en la población de interés, se optó por incluir los estudios pivotaes de dicho fármaco, dado que un importante porcentaje (90,6%) de los pacientes con AA severa habían recibido tratamientos previos.

El ECA de fase II de King et al. tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes con AA con un puntaje SALT ≥ 50 (B. King, Ko, et al., 2021). Este estudio (BRAVE-AA1, NCT03570749) fue un ECA de fase II/III adaptativo, doble ciego y controlado por el placebo. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1:1:1 para recibir placebo o baricitinib 1 mg, 2 mg o 4 mg una vez al día. Para efectos del presente dictamen, se presentan únicamente los resultados de baricitinib 4 mg, 2 mg y placebo. El primer análisis interino se realizó a las 12 semanas de seguimiento o en pacientes que descontinuaron antes para seleccionar dos dosis de baricitinib para iniciar la fase III del estudio (BRAVE-AA1) y el segundo ECA de fase III (BRAVE-AA2). El segundo análisis interino de eficacia y seguridad se dio a las 36 semanas de seguimiento o en pacientes que descontinuaron antes. Tanto el personal del estudio como los pacientes permanecieron enmascarados respecto a la asignación de tratamiento.

Se incluyeron pacientes varones de entre 18 y 60 años y mujeres de entre 18 y 70 años con una puntuación SALT severa (SALT $\geq 50\%$). La diferencia en los límites superiores de edad por sexo se basó la variabilidad en la prevalencia y severidad de la alopecia androgénica entre varones y mujeres, la cual podría interferir en la evaluación de la AA. Se incluyeron pacientes con un episodio actual de AA con una duración mayor a seis meses y menor a ocho años sin mejoría espontánea (reducción de 10 puntos en el puntaje SALT) en los últimos seis meses. Se permitió la inclusión de pacientes con un episodio actual de AA de ocho años o más si habían experimentado episodios de recrecimiento capilar durante los ocho años previos al inicio del estudio. Se excluyeron pacientes con AA difusa u otros patrones, así como aquellos que hubieran utilizado corticosteroides tópicos en el cuero cabelludo o cejas en la semana previa a la aleatorización, o corticosteroides sistémicos o intralesionales (incluyendo inyección intraarticular) en las ocho semanas previas. Adicionalmente, se excluyeron pacientes que hubieran usado inhibidores de JAK tópicos y orales en las cuatro y ocho semanas previas, respectivamente, o aquellos que no hubieran demostrado una respuesta adecuada a estos tratamientos. Durante el estudio, no se permitió el uso de otros tratamientos para la AA, incluyendo corticosteroides (inyectables o intralesionales), inmunosupresores, terapias tópicas, fototerapia, plasma rico en plaquetas, y estatinas. Se permitió únicamente el uso de corticosteroides tópicos fuera del cuero cabelludo, cejas y pestañas, así como minoxidil (tópico u oral) siempre que los pacientes hubieran mantenido una terapia estable durante al menos 12 meses.

El desenlace principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron un puntaje SALT ≤ 20 a las 36 semanas. Los desenlaces secundarios incluyeron el porcentaje de cambio en el puntaje SALT desde la medición basal, los desenlaces reportados por los pacientes (PRO, por sus siglas en inglés) para un puntaje de 0 o 1 en la evaluación del cabello del cuero cabelludo⁵ y los desenlaces reportados por los pacientes (PRO⁶) y por los clínicos (ClinRO, por sus siglas en inglés) para un puntaje de pérdida de cejas y pestañas de 0 o 1. Para ello, se incluyeron en el análisis aquellos pacientes que, en la medición basal, presentaban un puntaje basal de al menos 3 puntos ($\geq 50\%$ de pérdida de cabello) en los PRO de la evaluación del cabello del cuero cabelludo, así como aquellos pacientes con un puntaje ≥ 2 (pérdidas notables hasta ausencia total de cejas o pestañas) en los PRO y ClinRO de pérdida de cejas y pestañas. Adicionalmente, se evaluaron los EA emergentes con el tratamiento y los eventos adversos serios (EAS). En la fase II, se estimó un tamaño de muestra de 100 pacientes para garantizar una probabilidad de al menos el 80% identificar una o más dosis eficaces para su evaluación en la fase III. Se aplicó la imputación por no respondedores y la última observación válida hacia adelante modificada para los datos categóricos y continuos faltantes, respectivamente. Todas las pruebas de los efectos del tratamiento se realizaron con un nivel de significancia bilateral de 0,05 sin ajuste por multiplicidad.

Un total de 110 pacientes fueron aleatorizados a los grupos de baricitinib 4 mg (n=27), baricitinib 2 mg (n=27) y placebo (n=28). No se observaron diferencias importantes en las características basales entre los grupos, aunque se identificó una mayor proporción de pacientes del sexo femenino en los grupos de baricitinib 4 mg (n=25, 92,6%) y 2 mg (n=23, 85,2%), en comparación con el grupo placebo (n=16, 57,1%). La edad promedio (media $\pm$ desviación estándar) fue de $42,4 \pm 14,9$, $42,5 \pm 13,8$ y $40,5 \pm 14,2$ años para los grupos de baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg y placebo, respectivamente. Por otro lado, los puntajes promedio de SALT basales fueron de $83,4 \pm 17,5$, $86,1 \pm 19,3$ y $90,0 \pm 15,7$ para los grupos de baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg y placebo, respectivamente.

Luego de la semana 36, la proporción de pacientes que alcanzaron el desenlace principal fue significativamente mayor en baricitinib 4 mg (51,9%, $p=0,001$) y 2 mg (33,3%, $p=0,016$) frente al placebo (3,6%). El porcentaje de cambio del puntaje SALT desde la medición basal (media de cuadrados mínimos $\pm$ error estándar) fue significativamente mayor con baricitinib 4 mg ($-58,1 \pm 7,8$, $p<0,001$) y 2 mg ($-48,2 \pm 7,9$, $p<0,001$) en comparación con el placebo ($-11,7 \pm 7,8$). Por otro lado, la proporción de ClinRO relacionados con un puntaje de pérdida de cejas de 0 o 1 fue significativamente mayor en los grupos de baricitinib 4 mg (39,1%, $p=0,012$) y 2 mg (28,6%, $p=0,034$) en comparación con el grupo placebo (4,3%). La proporción de ClinRO relacionados con un puntaje de pérdida de pestañas de 0 o 1 fue mayor en los grupos de baricitinib 4 mg (60,0%) y 2 mg (40,0%) en comparación con el grupo placebo (5,9%), donde se obtuvo

⁵ Un puntaje de 0 indica no ausencia de cabello en cuero cabelludo; 1, área limitada (1 a 20% de pérdida de cabello); 2, área moderada (21 a 49%); 3, área amplia (50 a 94%); y 4, casi todo o todo (95 a 100%).

⁶ Un puntaje de 0 indica no ausencia de cejas o pestañas; 1, pérdidas mínimas; 2, pérdidas notables; y 3, ausencia o casi ausencia de cejas o pestañas.

significancia estadística con baricitinib 4 mg en comparación con placebo ($p=0,041$). A las 36 semanas, la proporción de PRO relacionados con un puntaje de 0 o 1 en la evaluación del cabello del cuero cabelludo fue significativamente mayor en los grupos de baricitinib 4 mg (37,0%, $p= 0,007$) y 2 mg (33,3%, $p= 0,015$) en comparación con el grupo placebo (3,6%). La proporción de PRO relacionados con un puntaje de pérdida de cejas de 0 o 1 fue significativamente mayor en los grupos de baricitinib 4 mg (45,8%, $p= 0,010$) y 2 mg (40,0%, $p= 0,015$) en comparación con placebo (0%). Por otro lado, la proporción de PRO relacionados con un puntaje de pérdida de pestañas de 0 o 1 fue mayor en los grupos de baricitinib 4 mg (57,9%) y 2 mg (27,8%) en comparación con placebo (0%), alcanzando significancia estadística con baricitinib 4 mg en comparación con placebo ($p= 0,016$).

Respecto a la seguridad, la incidencia de EA emergentes con el tratamiento fue del 77,8% y del 70,4% en los grupos de baricitinib de 4 mg y 2 mg, respectivamente, en comparación con el 60,7% en el grupo placebo. Entre estos, los EA más frecuentes fueron las ITRS, con una proporción de 22,2%, 11,1%, y 17,9% para los grupos de baricitinib 4 mg, 2mg y placebo, respectivamente. Al menos una infección emergente se presentó en el 37%, 48,1%, 35,7% de los pacientes en los grupos de baricitinib 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. El acné se reportó en un 11,1%, 7,4% y 0% de los pacientes en los grupos de baricitinib 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. No se reportaron eventos adversos graves ni fallecimientos en ninguno de los grupos de tratamiento. Además, no se observaron eventos cardiovasculares adversos mayores, eventos tromboembólicos, neoplasias malignas ni infecciones graves. El equipo técnico del IETSI calculó los riesgos relativos (RR) para los desenlaces de eficacia y seguridad de interés para el presente dictamen, los que pueden ser encontrados en las figuras del material suplementario.

Respecto al análisis crítico, si bien se indica que el 90% de participantes del ECA habían recibido tratamientos previos para la AA, existe incertidumbre sobre si los pacientes eran refractarios a dichos tratamientos. En cuanto al riesgo de sesgo, la evaluación mediante la herramienta RoB reveló bajo riesgo en los dominios de selección, realización, detección, desgaste y notificación selectiva. En términos de eficacia, se observó una mayor proporción de pacientes con AA severa que alcanzaron un puntaje SALT ≤ 20 a las 36 semanas con baricitinib, tanto a dosis de 4mg como de 2mg, frente al placebo. Asimismo, se reportaron mejores resultados en los desenlaces relacionados con el recrecimiento de cejas y pestañas. En cuanto a la seguridad, baricitinib mostró, de manera descriptiva, una proporción ligeramente superior de EA comparado con el placebo, entre ellos alguna infección emergente, ITRS y acné. Cabe señalar que este ECA fue patrocinado por *Eli Lilly and Company*, fabricante de baricitinib, quien participó en análisis de los datos, el monitoreo de los centros de investigación, entre otras actividades. Además, 11 de los 12 autores declararon conflictos de interés con esta compañía. Estos factores podrían haber influido en la interpretación y reporte de resultados. En conjunto, el ECA fase II sugiere que baricitinib podría ser más eficaz que el placebo en términos de recrecimiento de cabello en el cuero cabelludo, cejas y

pestañas en pacientes con AA severa, posiblemente refractaria a tratamientos médicos previos, y que su perfil de seguridad sería aparentemente similar al del grupo control.

A continuación, se presentan las características de los ECA de fase III. La publicación de King et al. (B. King et al., 2022) reporta los resultados de la fase III del ECA BRAVE-AA1 (NCT03570749) y del ECA BRAVE-AA2 (NCT03899259). Estos ensayos, de diseño doble ciego, paralelo, aleatorizado y controlado con placebo, se llevaron a cabo en 169 centros de 10 países. Cabe resaltar que ambos estudios aplicaron los mismos criterios de elegibilidad y desenlaces que el ECA de fase II previamente descrito. Además, ningún paciente del ECA de fase II fue incluido en los estudios de fase III. En los ECA de fase III, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 3:2:2 para recibir baricitinib 4 mg, 2 mg o placebo una vez al día. La aleatorización se realizó mediante una secuencia aleatoria generada por computadora a través de un sistema interactivo de respuesta web y se estratificó de acuerdo con la región geográfica (América del Norte, Asia o el resto del mundo) y la duración del episodio actual (<4 años o ≥4 años). Para mantener el carácter doble ciego, se empleó un diseño de doble simulación (*double-dummy*⁷), con el fin de ocultar las asignaciones de tratamiento tanto a los pacientes como a los investigadores.

El desenlace principal fue la proporción de pacientes con un puntaje SALT ≤20 en la semana 36 y los desenlaces secundarios incluyeron la proporción de PRO relacionados con un puntaje de 0 o 1 en la evaluación del cabello del cuero cabelludo, así como las proporciones de ClinRO relacionados con un puntaje de pérdida de pestañas o cejas de 0 o 1. Asimismo, se evaluaron los EA emergentes con el tratamiento, los EAS y la mortalidad. Ambos ensayos fueron planificados para alcanzar un poder estadístico del 90% para evaluar la superioridad de cualquiera de las dosis de baricitinib frente al placebo en el desenlace primario, bajo la suposición de tasas de respuesta del 30%, 20% y 5% para baricitinib 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. Finalmente, todos los análisis se realizaron bajo el enfoque por intención de tratar.

El ECA BRAVE-AA1 incluyó a 654 pacientes, distribuidos en los grupos de baricitinib 4 mg (n=281), baricitinib 2 mg (n=184) y placebo (n=189). En el ECA BRAVE-AA2, se incluyeron 546 pacientes, con 234 asignados a baricitinib 4 mg, 156 a baricitinib 2 mg y 156 a placebo. De estos, 598 (91,4%) y 490 (89,7%) pacientes completaron el seguimiento hasta la semana 36 en BRAVE-AA1 y BRAVE-AA2, respectivamente. La proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento a las 36 semanas fue del 7% con baricitinib 4 mg, 9% con 2 mg y 11% con placebo en BRAVE-AA1, mientras que en BRAVE-AA2 fue del 8%, 11% y 14%, respectivamente. Las características demográficas y clínicas de los pacientes en la medición basal fueron similares entre los grupos en ambos ensayos. El 90,6 % de los pacientes refirió haber recibido al menos una terapia

⁷ Procedimiento que consiste en administrar un placebo con características externas idénticas a las de los tratamientos activos, en situaciones en las cuales la forma de presentación y/o pauta posológica (dosis, vía de administración y frecuencia) del tratamiento experimental sea diferente a la del grupo control.

previa para la enfermedad. En el estudio BRAVE-AA1, el 87,9 % (n=247/281) de los pacientes del grupo baricitinib 4 mg, el 88,6 % (n=163/184) del grupo 2 mg y el 91,5 % (n=173/189) del grupo placebo habían sido tratados previamente. De manera similar, en el estudio BRAVE-AA2, el 90,2 % (n=211/234), el 92,3 % (n=144/156) y el 95,5 % (n=149/156), respectivamente, reportaron antecedentes de tratamiento para la AA, que incluyó terapias tópicas, intralesionales y agentes sistémicos como corticosteroides e inmunomoduladores, entre otros. Los puntajes SALT promedio en la medición basal fueron de $85,3 \pm 18,2$ en el grupo de baricitinib 4 mg, $86,8 \pm 18,0$ en el de baricitinib 2 mg y $84,7 \pm 17,8$ en el de placebo en BRAVE-AA1. En BRAVE-AA2, los valores correspondientes fueron $84,8 \pm 18,1$, $85,6 \pm 18,1$ y $85,0 \pm 17,8$, respectivamente. Aproximadamente entre el 10% y el 15% de los datos de los desenlaces primarios y secundarios se encontraban ausentes, con una mayor proporción en el grupo de baricitinib, y que fueron analizados mediante imputación múltiple.

La proporción de pacientes con un puntaje SALT ≤ 20 a las 36 semanas fue del 38,8% (n=109/281) con baricitinib 4 mg, 22,8% (n=42/184) con baricitinib 2 mg y 6,2% (n=12/189) con placebo en BRAVE-AA1, mientras que en BRAVE-AA2 estos valores fueron de 35,9% (n=84/234), 19,4% (n=30/156) y 3,3% (n=5/156), respectivamente. Todos estos resultados fueron estadísticamente significativos. El porcentaje de cambio del puntaje SALT desde la medición basal (media de cuadrados mínimos $\pm$ error estándar) fue significativamente mayor con baricitinib 4 mg ($-47,1 \pm 2,7$, $p < 0,001$) y 2 mg ($-32,7 \pm 3,1$, $p < 0,001$) en comparación con el placebo ($-9,0 \pm 3,1$) en BRAVE-AA1. En BRAVE-AA2, los cambios fueron de $-48,7 \pm 2,6$, $-29,9 \pm 2,8$, y $-4,3 \pm 2,8$ con baricitinib 4 mg, 2mg y placebo, respectivamente, alcanzando significancia estadística con baricitinib 4 mg frente a placebo ($p < 0,001$). A las 36 semanas, la proporción de PRO relacionados con un puntaje de 0 o 1 en la evaluación del cabello del cuero cabelludo, fue significativamente mayor en los grupos de baricitinib 4 mg (35,2%, n=98/275, $p < 0,001$) y 2 mg (17,1%, n=30/175, $p = 0,001$) en comparación con el grupo placebo (5,9%, n=11/181) en BRAVE-AA1. De manera similar, en BRAVE-AA2 se reportó una mayor proporción en baricitinib 4 mg (37,8%, n=81/215, $p < 0,001$) y 2 mg (18,5%, n=28/149, $p = 0,002$) en comparación con el grupo placebo (5,1%, n=8/151). La proporción de ClinRO relacionados con un puntaje de pérdida de cejas de 0 o 1 fue significativamente mayor en los grupos de baricitinib 4 mg (35,2%, n=66/188, $p < 0,001$) y 2 mg (22%, n=30/136, $p < 0,001$) en comparación con el grupo placebo (4,4%, n=5/124) en BRAVE-AA1. De manera similar, en BRAVE-AA2 se reportó una mayor proporción en baricitinib 4 mg (38,9%, n=63/161,) y 2 mg (13,2%, n=14/104) en comparación con el grupo placebo (5,5%, n=6/112), alcanzando significancia estadística con baricitinib 4 mg en comparación con el placebo ($p < 0,001$). La proporción de ClinRO relacionados con un puntaje de pérdida de pestañas de 0 o 1 fue significativamente mayor en los grupos de baricitinib 4 mg (36,2%, n=60/167) y 2 mg (14,8%, n=16/111) en comparación con el grupo placebo (4,4%, n=4/96) en BRAVE-AA1, alcanzando significancia estadística con baricitinib 4 mg en comparación con el placebo ($p < 0,001$). En BRAVE-AA2, se reportó una mayor proporción en baricitinib 4 mg (36,8%, n=52/140) y 2 mg (12,3%, n=11/89)

en comparación con el grupo placebo (6,9%, n=6/90), alcanzando significancia estadística con baricitinib 4 mg en comparado con el placebo ($p<0,001$).

Los EA emergentes con el tratamiento se reportaron en el 59,6% (n=167/280) con baricitinib 4 mg, 50,8% (n=93/183) con baricitinib 2 mg y 51,3% (n=97/189) con placebo en el estudio BRAVE-AA1, y en el 66,1% (n= 154/233), 68,4% (n= 106/155) y 63,0% (n=97/154), respectivamente, en el estudio BRAVE-AA2. Los EAS ocurrieron en el 2,1% (n=6/280) con baricitinib 4 mg, 2,2% (n=4/183) con baricitinib 2 mg y 1,6% (n=3/189) con placebo en el estudio BRAVE-AA1, y en 3,4% (n=8/233), 2,6% (n=4/155) y 1,9% (n=3/154), respectivamente, en el estudio BRAVE-AA2. Entre los pacientes que recibieron baricitinib 4 mg, los EAS reportados en BRAVE-AA1 incluyeron un caso de taquicardia ventricular, intoxicación alimentaria, dolor torácico, fractura de huesos faciales, síndrome de Guillain-Barré y aborto retenido; y en BRAVE-AA2, un caso de hernia inguinal, colecistitis aguda y pielonefritis. En el grupo baricitinib 2 mg, en BRAVE-AA1 se registraron un caso de infarto de miocardio, astenia, fractura de tobillo, pie y mano; mientras que en BRAVE-AA2 se reportaron un caso de insuficiencia cardíaca congestiva, colecistitis aguda, pielonefritis y neumonía por COVID-19. Finalmente, en el grupo placebo, en BRAVE-AA1 se identificaron un caso de fractura de húmero, rabdomiólisis y nefrolitiasis; y en BRAVE-AA2, hernia umbilical estrangulada, colecistitis aguda y cáncer de próstata. Por otro lado, no se reportaron fallecimientos entre los grupos de tratamiento.

En cuanto a la incidencia de al menos una infección emergente, esta proporción fue del 31,4% (n=88/280) con baricitinib 4 mg, 25,1% (n=46/183) con baricitinib 2 mg y 28,0% (n=53/189) con placebo en el estudio BRAVE-AA1, y del 29,6% (n=69/233), 37,4% (n=58/155) y 29,2% (n=45/154), respectivamente, en el estudio BRAVE-AA2. La incidencia de ITRS fue del 7,5% (n=21/280) con baricitinib 4 mg, 4,9% (n=9/183) con baricitinib 2 mg y 5,3% (n=10/189) con placebo en el estudio BRAVE-AA1, y en el 6,4% (n=15/233), 7,7% (n=12/155) y 7,1% (n=11/154), respectivamente, en el estudio BRAVE-AA2. La incidencia de ITU fue del 2,5% (n=7/280) con baricitinib 4 mg, 1,1% (n=2/183) con baricitinib 2 mg y 1,6% (n=3/189) con placebo en el estudio BRAVE-AA1, y en 4,7% (n=11/233), 7,7% (n=12/155) y 1,3% (n=2/154), respectivamente, en el estudio BRAVE-AA2. En cuanto a la nasofaringitis, la incidencia fue de 7,5% (n=21/280) con baricitinib 4 mg, 6,6% (n=12/183) con baricitinib 2 mg y 6,3% (n=12/189) con placebo en el estudio BRAVE-AA1, mientras que en el ECA BRAVE-AA2, la proporción fue de 6,4% (n=15/233), 1,3% (n=2/155) y 4,5% (n=7/154), respectivamente. Respecto a la incidencia de cefalea, la proporción fue del 5% (n=14/280) con baricitinib 4 mg, 4,4% (n=8/183) con baricitinib 2 mg y 4,8% (n=9/189) con placebo en el estudio BRAVE-AA1, y en el 9% (n=21/233), 7,7% (n=12/155) y 6,5% (n=10/154), respectivamente, en el estudio BRAVE-AA2. La incidencia de acné fue del 5,7% (n=16/280) con baricitinib 4 mg, 5,5% (n=10/183) con baricitinib 2 mg y 0,5% (n=1/189) con placebo en el estudio BRAVE-AA1, y en 4,7% (n=11/233), 5,8% (n=9/155) y 1,9% (n=3/154), respectivamente, en el estudio BRAVE-AA2. Por último, se realizó una evaluación de cambios laboratoriales en lípidos séricos en pacientes con riesgo para dislipidemias. Se reportó

una elevación de los niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) ≥ 130 mg/dl en el 27,7% de pacientes (n=57/206) con baricitinib 4 mg, en el 20,5% (n=27/132) con baricitinib 2 mg y en el 14,4% (n=19/132) con placebo en el estudio BRAVE-AA1. En el ECA BRAVE-AA2, las proporciones fueron de 30,3% (n=54/178) con baricitinib 4 mg, 24,8% (n=27/109) con baricitinib 2 mg y 17,7% (n=20/113) con placebo. Se identificó una elevación de los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés) ≥ 60 mg/dl en el 41,7% de pacientes (n=68/163) con baricitinib 4 mg, en el 42,3% (n=41/97) con baricitinib 2 mg y en el 13,5% (n=14/104) con placebo en el estudio BRAVE-AA1, mientras que en el ECA BRAVE-AA2, las proporciones fueron del 43% (n=58/135), 35,6% (n=31/87) y 13,3% (n=11/83), respectivamente. Finalmente, se reportó una elevación de los niveles de triglicéridos ≥ 500 mg/dl en el 1,5% de pacientes (n=4/268) con baricitinib 4 mg, en el 0,6% (n=1/169) con baricitinib 2 mg y en el 1,7% (n=3/173) con placebo en el estudio BRAVE-AA1, mientras que en el estudio BRAVE-AA2 no se reportaron casos. El equipo técnico del IETSI calculó los RR de ambos ECA para los desenlaces de eficacia y seguridad de interés para el presente dictamen, los que pueden ser encontrados en las figuras del material suplementario.

Adicionalmente, el equipo técnico de IETSI realizó un MA con los valores presentados en el ECA de fase II y en los dos ECA de fase III, efectuando un análisis por subgrupos entre baricitinib 4 mg y 2 mg frente al placebo. Para ello, se empleó un modelo de efectos aleatorios mediante el método de varianza inversa para todos los MA sobre los desenlaces primarios y secundarios. Los desenlaces dicotómicos se expresaron como RR con IC 95 %, mientras que los desenlaces continuos, como diferencia de medias (DM) con desviaciones estándar (DE). La heterogeneidad se evaluó mediante el estadístico I^2 , y para el análisis de sensibilidad, se empleó el método de Mantel-Haenszel. El análisis se realizó con las funciones *metabin* y *metacont* de la biblioteca *meta* en RStudio 4.4.3 (www.r-project.org).

En pacientes con AA severa refractaria a tratamientos previos, el uso de baricitinib 4 mg, en comparación con el placebo, probablemente aumente la proporción de pacientes que alcanzan un puntaje SALT ≤ 20 a las 36 semanas (RR 7,85, IC 95%: 2,93 a 21,03, reducción absoluta del riesgo [RAR]: + 331 por 1000, IC 95%: +93 a +967, $I^2 = 0$ %, n = 3 estudios, **Figura S1a, Figuras, Material suplementario**). De manera similar, baricitinib 2 mg podría incrementar la probabilidad de alcanzar este desenlace frente al placebo (RR 4,41, IC 95% 1,78 a 10,90, RAR: + 165 por 1000, IC 95%: +38 a +478, $I^2 = 0$ %, n = 3 estudios, **Figura S1b**). Respecto al cambio del puntaje SALT en comparación con la medición basal, baricitinib 4 mg evidenció una mayor reducción en comparación con el placebo a las 36 semanas (DM -41,78, IC 95%: -51,74 a -31,83, $I^2 = 0$ %, n = 3 estudios, **Figura S2a**). Un resultado similar podría observarse con baricitinib 2 mg frente al placebo (DM -25,52, IC 95%: -34,79 a -16,24, $I^2 = 0$ %, n = 3 estudios, **Figura S2b**). En cuanto a la proporción de PRO relacionados con un puntaje de 0 o 1 en la evaluación del cabello en el cuero cabelludo, baricitinib 4 mg se asoció a una mayor probabilidad de alcanzar este desenlace en comparación con el placebo (RR 6,52, IC 95%: 4,25 a 10,00, RAR: + 307 por 1000, IC 95%: +181 a +500, $I^2 = 0$ %, n = 3 estudios, **Figura**

S3a), así como baricitinib 2 mg (RR 3,32, IC 95%: 1,42 a 7,76, RAR: + 129 por 1000, IC 95%: +23 a +376, $I^2 = 0 \%$, $n = 3$ estudios, **Figura S3b**). Respecto a la proporción de ClinRO relacionados con un puntaje de pérdida de cejas de 0 o 1, baricitinib 4 mg mostró una mayor probabilidad de alcanzar este desenlace frente al placebo (RR 7,99, IC 95%: 6,06 a 10,54, RAR: + 324 por 1000, IC 95%: +234 a +442, $I^2 = 0 \%$, $n = 3$ estudios, **Figura S4a**), mientras que baricitinib 2 mg podría mostrar un efecto similar (RR 3,93, IC 95%: 1,14 a 13,56, RAR: + 136 por 1000, IC 95%: +6 a +582, $I^2 = 0 \%$, $n = 3$ estudios, **Figura S4b**). Respecto a la proporción de ClinRO relacionados con un puntaje de pérdida de pestañas de 0 o 1, baricitinib 4 mg mostró una mayor probabilidad de alcanzar este desenlace comparado con el placebo a las 36 semanas (RR: 6,91, IC 95%: 3,34 a 14,30, RAR: + 320 por 1000, IC 95%: +127 a +721, $I^2 = 0 \%$, $n = 3$ estudios, **Figura S5a**), así como baricitinib 2 mg (RR 2,75, IC 95% 0,73 a 10,37, $I^2 = 29,4 \%$, $n = 3$ estudios, **Figura S5b**).

Respecto a los EA, se realizó un MA que comparó el efecto combinado de baricitinib a dosis de 4 mg y 2 mg frente al placebo. En pacientes con AA con un puntaje SALT ≥ 50 refractaria a tratamientos previos, el uso de baricitinib, en comparación con el placebo, podría incrementar ligeramente la probabilidad de desarrollar EA emergentes con el tratamiento a las 36 semanas (RR 1,08, IC 95%: 0,72 a 1,64, $I^2 = 0 \%$, $n = 3$ estudios, **Figura S6**), así como el desarrollo de algún tipo de infección (RR 1,08, IC 95%: 0,93 a 1,26, $I^2 = 0 \%$, $n = 3$ estudios, **Figura S7**), aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Respecto al desarrollo de infecciones, baricitinib podría aumentar la probabilidad de presentar ITRS a las 36 semanas (RR 1,55, IC 95%: 0,30 a 7,88, $I^2 = 66,5 \%$, $n = 3$ estudios, **Figura S8**), así como el desarrollo de ITU (RR 2,28, IC 95%: 0,00 a 9592,45, $I^2 = 43,9 \%$, $n = 2$ estudios, **Figura S9**), ambos en comparación con el placebo, aunque estos resultados no alcanzaron la significancia estadística. Respecto a la nasofaringitis, baricitinib podría aumentar ligeramente la probabilidad de presentar este desenlace a las 36 semanas (RR 1,06, IC 95% 0,42 a 2,69, $I^2 = 0 \%$, $n = 2$ estudios, **Figura S10**). Sin embargo, el resultado no resultó estadísticamente significativo. El uso de baricitinib podría incrementar la probabilidad de desarrollar acné frente al placebo a las 36 semanas (RR 3,97, IC 95% 0,67 a 23,62, $I^2 = 0,2 \%$, $n = 3$ estudios, **Figura S11**), al igual que los casos de cefalea (RR 1,16, IC 95% 0,21 a 6,47, $I^2 = 0 \%$, $n = 2$ estudios, **Figura S12**). No obstante, en ambos casos los resultados no fueron estadísticamente significativos. Por último, en cuanto al riesgo de EAS, en comparación con el placebo, el uso de baricitinib podría incrementar la probabilidad de desarrollar este desenlace a las 36 semanas (RR 1,40, IC 95% 0,67 a 2,90, $I^2 = 0 \%$, $n = 3$ estudios, **Figura S13**), aunque sin evidenciar una diferencia estadísticamente significativa.

Respecto al análisis crítico, aunque en las características basales de los ECA de fase III se reportó que más del 90% de pacientes presentaban antecedentes de tratamientos previos para la AA, existe incertidumbre sobre si dichos casos corresponden a cuadros de refractariedad. Estas limitaciones podrían afectar la representatividad de la población de los ECA en relación con la población objetivo del presente dictamen, así como reducir

la certeza de evidencia debido a la evidencia indirecta. Los ECA evaluados realizaron un cálculo de tamaño de muestra adecuado para alcanzar una potencia estadística suficiente que permita identificar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En cuanto al riesgo de sesgo, la secuencia de aleatorización fue generada mediante métodos electrónicos, el ocultamiento de la asignación aleatoria se garantizó a través del uso de sistemas automatizados, y las características basales de los pacientes fueron comparables entre los grupos, particularmente en los ECA fase III. En ese sentido, estas características sugieren que se desarrolló un adecuado proceso de aleatorización. El diseño de los estudios incluyó el enmascaramiento de participantes y personal, lo que refuerza la comparabilidad entre grupos. Por otro lado, aunque durante las 36 semanas de seguimiento se registraron pérdidas de participantes, estas fueron relativamente similares entre los grupos de tratamiento, y se emplearon estrategias como el análisis por intención de tratar y métodos de imputación de datos. Además, los desenlaces descritos en las publicaciones fueron consistentes con aquellos reportados en los registros de los ECA. Todas estas características sugieren un bajo riesgo de sesgo en todos los dominios evaluados por la herramienta RoB. En términos de eficacia, de manera consistente entre los ECA descritos, una mayor proporción de pacientes con AA severa que recibieron baricitinib, tanto a dosis de 4 mg como 2 mg, alcanzaron un puntaje SALT ≤ 20 a las 36 semanas en comparación con el placebo, lo que representa un resultado que supera la diferencia mínima clínicamente importante. De manera similar, se observó que una mayor proporción de pacientes que recibieron baricitinib alcanzó mejores resultados en los desenlaces en el recrecimiento de cejas y pestañas en comparación con el grupo control. En cuanto a la seguridad, baricitinib mostró, de manera descriptiva, una ligera mayor proporción de EA frente al placebo, incluyendo alguna infección emergente, ITRS, ITU, nasofaringitis, acné y EAS.

Adicionalmente, se realizó un MA de los datos de los ECA incluidos, el cual reportó de manera consistente que el uso de baricitinib de 4 y 2 mg probablemente aumente la probabilidad de alcanzar un recrecimiento capilar en cuero cabelludo clínicamente significativo (SALT ≤ 20) a las 36 semanas en comparación con el placebo, así como una reducción promedio de 41,78 puntos en la escala SALT para baricitinib 4 mg durante este periodo de seguimiento. Asimismo, se observó una mayor probabilidad de obtener mejores resultados en el crecimiento de cejas y pestañas, con una mayor consistencia en la dirección del efecto para la dosis de 4 mg, sugiriendo dosis-respuesta. Respecto al perfil de seguridad, aunque el MA sugirió un posible incremento en el riesgo de EA con baricitinib comparado con el placebo, los IC 95% de los EAS abarcaron el valor de no efecto, lo que sugiere que ambos grupos tuvieron una incidencia similar de EAS y, en algunos casos, se detectó una heterogeneidad moderada entre los estudios. Estas características reducen la certeza de estos resultados, aunque sugieren un perfil de seguridad similar entre ambos grupos. Finalmente, cabe señalar que los ECA fueron patrocinados por *Eli Lilly and Company*, fabricante de baricitinib, quien participó en el suministro de las intervenciones, la realización de exámenes laboratoriales, el análisis de los datos, el monitoreo de los centros de investigación y la redacción de los manuscritos. Además, 14 de los 16 autores declararon conflictos de interés con la

compañía farmacéutica. En ese sentido, estos factores podrían haber influido en la interpretación y notificación de resultados. En conjunto, los ECA incluidos que comparan baricitinib con placebo en pacientes con AA severa, posiblemente refractarios a tratamientos médicos previos, sugieren que la eficacia de baricitinib probablemente sea superior al placebo en términos de recrecimiento capilar en cuero cabelludo, así como de cejas y pestañas, con un perfil de seguridad aparentemente similar entre ambas intervenciones.

Por último, se incluyó un ECNA no comparativo que evaluó baricitinib en la población de interés del presente dictamen. El ECNA elaborado por Bi et al. tuvo como objetivo evaluar la efectividad y seguridad de baricitinib en pacientes con AA moderada a severa refractaria al tratamiento convencional (Bi et al., 2024). Los pacientes fueron seleccionados de la Clínica de Enfermedades Capilares del Departamento de Dermatología del Primer Hospital Afiliado de la Universidad Médica de Nanjing, China, entre marzo de 2021 y junio de 2022. Los criterios de inclusión abarcaron pacientes con un puntaje en la escala SALT mayor o igual a 25, que previamente habían recibido tratamiento convencional insatisfactorio como corticosteroides, ciclosporina y medicina tradicional china. Luego de brindar su consentimiento informado, todos los pacientes recibieron baricitinib 2 mg por vía oral y fueron monitoreados a las 4, 12 y 24 semanas desde el inicio del estudio. La eficacia se evaluó utilizando la herramienta SALT y la escala de Evaluación Global del Investigador para AA⁸ (AA-IGA, por sus siglas en inglés). La escala SALT consideró únicamente los cabellos terminales, excluyendo la presencia de cabellos o vellosidades finas en el proceso de puntuación. Por su parte, la escala AA-IGA clasificó la severidad de la AA de acuerdo con el puntaje obtenido en la SALT, con las siguientes categorías: 0= Ninguna (SALT de 0%); 1= Limitada (SALT de 1% a 20%); 2= Moderada (SALT de 21% a 49%); 3= Severa (SALT de 50% a 94%); y 4= Muy severa (SALT de 95% a 100%). En cuanto al análisis estadístico, luego de analizar la distribución de los datos, se aplicaron la prueba t pareada, la prueba de Friedman y la prueba de chi cuadrado, considerando un valor de $p < 0,05$ como indicativo de significancia estadística.

Se incluyeron 32 pacientes (23 mujeres y 9 varones) con una mediana de edad de 30 años (rango de 16 a 53 años) y una duración de enfermedad que varió entre 3 y 22 años. Todos los pacientes habían recibido algún tratamiento para el manejo de la AA durante más de seis meses sin evidenciar mejoría en el crecimiento del cabello del cuero cabelludo. Los tratamientos previos incluyeron minoxidil tópico (65,6%), corticosteroides tópicos (18,8%), corticosteroides intralesionales (43,8%), corticosteroides orales (34,4%), ciclosporina oral (12,5%) y medicina tradicional china (46,9%). El puntaje SALT basal tuvo un valor promedio de 64,45 (rango de 44,68 a 100). Cuatro pacientes (12,5%) no presentaron mejorías en la escala SALT luego de 12 semanas de tratamiento, por lo que la dosis se incrementó a 4 mg diarios desde la semana 12 hasta la semana 24.

⁸ La escala AA-IGA es un sistema de clasificación de la pérdida de cabello en AA según el valor SALT.

Adicionalmente, 19 pacientes (59,4%) recibieron tratamiento concomitante con minoxidil al 5% en solución tópica.

Luego de 12 semanas de seguimiento, el puntaje SALT promedio fue de 26,80 (IC 95%; 13,40 a 62,32, $p<0,001$), mientras que, en la semana 24, el valor promedio disminuyó a 9,40 (IC 95%; 4,85 a 34,95, $p<0,001$). Respecto a la AA-IGA, todos los pacientes obtuvieron una categoría basal de dos o superior (mayor o igual a 21%). Luego de 24 semanas de tratamiento, el 50% de pacientes mejoró al menos dos categorías, mientras que el 68,8% mostró una mejoría menor a dos categorías. Respecto al crecimiento de cabello en otras superficies, 9 pacientes (28,1%) presentaban pérdida de cejas y pestañas al inicio del estudio. De estos, cuatro pacientes (12,5%) mostraron mejoría a las 12 semanas, y esta cifra incrementó a ocho pacientes (25%) a las 24 semanas. Al finalizar el estudio, dos pacientes (6,3%) lograron una recuperación completa de cejas y pestañas. Respecto a los eventos adversos, se presentaron dos casos (6,3%) de elevación transitoria de plaquetas, las cuales retornaron a la normalidad a las 4 y 12 semanas. Además, se reportaron un caso de elevación de transaminasas, un caso de mareos (diagnosticado posteriormente como espondilosis cervical y resuelto con fisioterapia), un caso de amigdalitis y un caso de acné (3,1% en cada caso).

Respecto al análisis crítico, el presente ECNA fue un estudio de etiqueta abierta realizado en un único centro en China que incluyó una población heterogénea de pacientes con AA moderada a severa refractaria al tratamiento convencional, dentro de la cual se encontraría la población objetivo del presente dictamen. Estas características podrían limitar la extrapolación de los resultados a nuestro contexto clínico específico debido a la variabilidad étnica entre poblaciones, así como a la heterogeneidad en la severidad de la enfermedad. Por otra parte, la ausencia de un grupo comparador impide atribuir con certeza los resultados para los desenlaces evaluados a baricitinib, pero fue considerado para corroborar que los resultados obtenidos en los ECA también eran evidenciados en estudios que hayan incluido pacientes con AA severa refractaria. Asimismo, la administración de solo una dosis de baricitinib contemplada en el presente dictamen y el uso concomitante de una terapia tópica en más de la mitad de participantes generan incertidumbre respecto al efecto real de la intervención en los desenlaces descritos. En términos del crecimiento del cabello en el cuero cabelludo, el puntaje SALT promedio se redujo a 26,80 a las 12 semanas y a 9,40 a las 24 semanas. Si bien a las 24 semanas se observó un estimado puntual de recrecimiento capilar clínicamente significativo ($SALT \leq 20$), el IC 95% fue amplio, lo que dificulta confirmar si la magnitud real del efecto de la intervención fue clínicamente significativa. Por otra parte, en cuanto al crecimiento de cejas y pestañas, los desenlaces fueron reportados sin el empleo de una herramienta estandarizada, lo que limita la capacidad de medir con certeza la magnitud del beneficio real atribuido a la intervención. En términos de la seguridad, se identificaron de manera descriptiva eventos adversos en 18,8% de los pacientes. Sin embargo, debido al diseño del estudio, existe incertidumbre sobre la atribución de estos eventos a la intervención. Luego de la evaluación de la calidad metodológica con la herramienta ROBINS-I, se identificó un riesgo de sesgo serio en el dominio de confusión

(debido a la ausencia de ajuste por confusores y la falta de un grupo comparador), riesgo serio de sesgo en la medición de los desenlaces (debido a ciertos desenlaces de carácter subjetivo en el contexto de un estudio de etiqueta abierta) y un riesgo crítico de sesgo por notificación selectiva de resultados (dada la ausencia de un protocolo previamente registrado). Respecto al dominio de sesgo de clasificación de la intervención, este no fue susceptible de ser evaluado debido a la ausencia de grupo comparador. Por último, el estudio presentó un riesgo bajo de sesgo en los dominios de selección de participantes, desviaciones de la intervención prevista y datos faltantes. Por último, el estudio fue financiado por la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China, y ninguno de los autores declaró conflictos de interés con alguna compañía farmacéutica. En conjunto, este ECNA sugiere, de manera consistente con los ECA incluidos, que baricitinib podría generar beneficios en términos del recrecimiento del cabello en el cuero cabelludo en una comparación pre y post tratamiento en pacientes adultos con AA moderada a severa refractaria al tratamiento convencional, aunque con datos limitados respecto a su perfil de seguridad, los que se complementarían con los presentados en los ECA descritos previamente. Además, los resultados del ECNA complementarían los observados en los ECA al haber incluido a la población específica de interés del presente dictamen de ETS.

En términos generales, las GPC de BAD y KHRS emiten recomendaciones sobre el uso de inhibidores de JAK, incluyendo baricitinib, en pacientes con AA severa, aunque sin considerar específicamente a aquellos con refractariedad a tratamientos médicos previos. Cabe resaltar que la GPC de KHRS fundamentó su recomendación en un estudio que evaluó inhibidores de JAK distintos de baricitinib, a partir del cual se extrapoló la recomendación a toda la clase de inhibidores de JAK. Sin embargo, la GPC de BAD basó sus recomendaciones en estudios realizados específicamente en la población objetivo, lo que confiere mayor pertinencia y solidez a la recomendación del uso de baricitinib en pacientes con AA severa.

Los ECA fase II y fase III pivotaes de baricitinib, también referenciados en la GPC de BAD, incluyeron a una población de pacientes con AA severa que reportó haber recibido tratamientos previos, aunque no se especificó si eran refractarios a estos. Estas características generan incertidumbre sobre la representatividad de la población de los ECA respecto a la población objetivo del presente dictamen y fue considerado como evidencia indirecta. Sin embargo, estos estudios brindan evidencia comparativa relevante entre baricitinib y el placebo. Estos ECA, que presentaron un bajo riesgo de sesgo en todos los dominios de la herramienta RoB, mostraron que una mayor proporción de pacientes que recibieron baricitinib alcanzaron un puntaje SALT ≤ 20 a las 36 semanas en comparación con el placebo.

De manera similar, en el MA realizado por el equipo técnico del IETSI, se identificó que el uso de baricitinib probablemente incrementa la probabilidad de alcanzar dicho desenlace comparado con el placebo. Estos hallazgos sugieren que el beneficio de baricitinib en el crecimiento capilar alcanzó la diferencia mínima clínicamente

significativa. Esta diferencia es aceptada por sociedades especializadas de dermatología de acuerdo con un estudio cualitativo realizado en 30 pacientes con AA severa (SALT ≥ 50) que definió una mejoría clínicamente significativa del tratamiento como una mediana de cobertura capilar del 80% del cuero cabelludo, lo que correspondería a un puntaje SALT menor o igual a 20% (Wyrwich et al., 2020). Además, el MA identificó una reducción promedio de 41,78 puntos en la escala SALT para baricitinib 4 mg a las 36 semanas. Este hallazgo sugiere que el estimado puntual se aproximó a un cambio clínicamente significativo ya que, según un análisis basado en anclajes, se identificó que una reducción de 42 o 43 puntos en el puntaje SALT desde la medición basal en pacientes con AA severa representa una mejoría mínima clínicamente significativa en el crecimiento del cabello en el cuero cabelludo a las 24 semanas (Law et al., 2024). Adicionalmente, en los ECA y en el MA de los mismos, se reportaron beneficios de baricitinib en el recrecimiento capilar de cejas y pestañas.

Respecto al perfil de seguridad, en los ECA se observó, de manera descriptiva, una ligera mayor proporción de EA en el grupo de baricitinib frente al placebo. Sin embargo, al realizar el MA de estos desenlaces, si bien se identificó un posible mayor riesgo de EA, incluyendo EAS, los IC al 95% incluyeron el valor de no efecto, por lo que el equipo técnico del IETSI consideró un perfil de seguridad similar entre ambos grupos.

Por último, el ECNA incluido evaluó el efecto de baricitinib en pacientes con AA moderada a severa refractaria al tratamiento convencional. La población comprendió tanto casos moderados como severos y se basó en un único centro, lo que limita la representatividad de los pacientes respecto a la población objetivo del presente dictamen. En términos de eficacia, el ECNA sugiere, de manera consistente a los ECA, una mejoría en el puntaje SALT promedio de crecimiento capilar en el cuero cabelludo que alcanzó valores clínicamente significativos a las 24 semanas, aunque con IC al 95% amplios. En cuanto a la seguridad, se reportaron EA en aproximadamente una quinta parte de los pacientes, aunque resulta incierto atribuir estos efectos a la intervención. Por último, la evidencia disponible no incluyó información sobre el impacto de la intervención en la calidad de vida ni en el bienestar psicológico de los pacientes. Sin embargo, es importante destacar los beneficios evidenciados en el MA de los ECA realizado por el equipo técnico del IETSI en los desenlaces de eficacia y la probable similitud en el perfil de seguridad de baricitinib en comparación con el placebo. Estos hallazgos fueron complementados con la información proveniente de un ECNA que incluyó pacientes con AA refractaria a tratamientos previos.

En el contexto de EsSalud, los pacientes adultos con AA severa refractaria al tratamiento médico convencional actualmente no disponen de una alternativa terapéutica. Según los especialistas de EsSalud, estos pacientes reciben la mejor terapia de soporte debido al vacío terapéutico existente, la cual consiste en el uso de tratamientos coadyuvantes, como lociones o champús anticaída, adquiridos por los propios pacientes fuera de la institución. Sin embargo, es posible que la ausencia de mejorías en el recrecimiento capilar limite la mejora de otros desenlaces críticos como la calidad de vida relacionada

con la salud y el bienestar psicológico. Un análisis posthoc de los ECA BRAVE-AA1 y BRAVE-AA2 identificó que aquellos pacientes con AA severa que alcanzaron un recrecimiento clínicamente significativo del cuero cabelludo ($SALT \leq 20$) mostraron una mejoría superior en todos los dominios de la escala de calidad de vida relacionada con la AA Skindex-16⁹ en comparación con aquellos que presentaron una mejoría subóptima o no evidenciaron recrecimiento capilar a las 36 semanas (Piraccini et al., 2023). Asimismo, una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo respondedor alcanzó valores normales en la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS, por sus siglas en inglés) en comparación con los no respondedores, tanto en el dominio de depresión (52,3% frente a 24,0%, $p < 0,05$) como en el de ansiedad (46,8% frente a 26,4%, $p < 0,01$). Además, el 81,1% de pacientes con escasa o nula mejoría capilar pertenecieron al grupo placebo, mientras que el 94,5% de aquellos que lograron un recrecimiento clínicamente significativo recibieron tratamiento con baricitinib. Estos resultados sugieren que la ausencia de alternativas terapéuticas y la observación de los pacientes podrían estar asociadas con una menor probabilidad de lograr el recrecimiento capilar en el cuero cabelludo, lo que, a su vez, podría limitar las mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud y en el bienestar psicológico en pacientes con AA severa.

En conclusión, con todo lo mencionado previamente se consideraron los siguientes aspectos: i) En el contexto de EsSalud, los pacientes adultos con AA severa refractaria al tratamiento médico convencional reciben la mejor terapia de soporte, como el uso de lociones o champús anticaída, adquiridos por los propios pacientes fuera de la institución. Sin embargo, la evidencia sugiere que la observación de estos pacientes podría impedir obtener mejorías en desenlaces críticos como la mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud y el bienestar psicológico. ii) Las GPC incluidas brindan recomendaciones a favor del uso de baricitinib en pacientes con AA severa, grupo que incluiría a la población objetivo de este dictamen. iii) Los ECA de fase II y fase III pivotaes de baricitinib, así como el MA realizado sobre sus datos, aunque con limitaciones en la representatividad de la población, sugieren que el uso de baricitinib probablemente incremente la proporción de pacientes que logran un recrecimiento capilar clínicamente significativo del cuero cabelludo a las 36 semanas, así como el crecimiento de cejas y pestañas. Asimismo, los ECA y el MA realizado por el equipo técnico del IETSI sugieren un perfil de seguridad similar entre baricitinib y el placebo. iv) El ECNA incluido, que comparó el efecto pre y post tratamiento de baricitinib en pacientes con AA refractaria a tratamientos previos, mostró un recrecimiento capilar del cuero cabelludo a las 24 semanas que alcanzó una diferencia clínicamente significativa, de manera consistente con los hallazgos de los ECA, aunque con datos limitados respecto al perfil de seguridad. v) Por estos motivos, el IETSI consideró que baricitinib ofrece un beneficio clínicamente significativo en desenlaces críticos para la población objetivo del presente dictamen, así como un perfil de seguridad aceptable, lo que

⁹ El cuestionario Skindex-16 permite evaluar el impacto de la AA en la calidad de vida relacionada con la salud. Esta herramienta comprende tres dominios (síntomas, emociones y funcionamiento) cuyos puntajes normalizados oscilan entre 0 (ausencia de impacto) y 100 (impacto constante).

conlleve a la aprobación del producto en evaluación. No obstante, resulta indispensable mantener el seguimiento y la vigilancia de los EA, en particular de los EAS.

V. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de baricitinib en pacientes adultos con alopecia areata severa refractaria al tratamiento médico convencional, según lo establecido en el Anexo N°1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Asimismo, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bi, L., Wang, C., Du, Y., Su, T., Zhao, M., Lin, X., Fan, W., & Sun, W. (2024). Effectiveness and safety of baricitinib in patients with moderate-to-severe refractory alopecia areata in real world: An open-label, single-center study. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 23(4), 1417–1421. <https://doi.org/10.1111/jocd.16123>
- DIGEMID. (2024). *Consulta Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas. Olumiant. Baricitinib 2 y 4 mg.* https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2024/EE05943_FT_V01.pdf
- EMA. (2022). *Olumiant.* https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf
- FDA. (2022). *Olumiant.* https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/207924s007lbl.pdf
- Freitas, E., Guttman-Yassky, E., & Torres, T. (2023). Baricitinib for the Treatment of Alopecia Areata. *Drugs*, 83(9), 761–770. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01873-w>
- Fukumoto, T., Fukumoto, R., Magno, E., Oka, M., Nishigori, C., & Horita, N. (2021). Treatments for alopecia areata: A systematic review and network meta-analysis. *Dermatologic Therapy*, 34(3), e14916. <https://doi.org/10.1111/dth.14916>
- Harries, M. J., Ascott, A., Asfour, L., Farrant, P., Hale, G., Holmes, S., Johnson, A., Jolliffe, V. M. L., Kazmi, A., Macbeth, A. E., Messenger, A. G., Noor, A., Takwale, A., Thompson, A. R., Hashme, M., Manounah, L., Mohd Mustapa, M. F., & Constantin, A. M. (2025). British Association of Dermatologists living guideline for managing people with alopecia areata 2024. *British Journal of Dermatology*, 192(2), 190–205. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljae385>
- King, B. A., Senna, M. M., Ohyama, M., Tosti, A., Sinclair, R. D., Ball, S., Ko, J. M., Glashofer, M., Pirmez, R., & Shapiro, J. (2022). Defining Severity in Alopecia Areata: Current Perspectives and a Multidimensional Framework. *En Dermatology and Therapy* (Vol. 12, Número 4, pp. 825–834). Adis. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00711-3>
- King, B., Guttman-Yassky, E., Peeva, E., Banerjee, A., Sinclair, R., Pavel, A. B., Zhu, L., Cox, L. A., Craiglow, B., Chen, L., Banfield, C., Page, K., Zhang, W., & Vincent, M. S. (2021). A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitors ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: 24-week results. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85(2), 379–387. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.03.050>
- King, B., Ko, J., Forman, S., Ohyama, M., Mesinkovska, N., Yu, G., McCollam, J., Gamalo, M., Janes, J., Edson-Heredia, E., Holzwarth, K., & Dutronc, Y. (2021). Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor baricitinib in the treatment of adults with alopecia areata: Phase 2 results from a randomized controlled study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85(4), 847–853. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2021.05.050>
- King, B., Ohyama, M., Kwon, O., Zlotogorski, A., Ko, J., Mesinkovska, N. A., Hordinsky, M., Dutronc, Y., Wu, W.-S., McCollam, J., Chiasserini, C., Yu, G., Stanley, S., Holzwarth, K., DeLozier, A. M., & Sinclair, R. (2022). Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *New England Journal of Medicine*, 386(18), 1687–1699. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2110343>
- Law, E. H., Williams, N. J., Korver, D., Bender, R. H., Mitra, D., Schaefer, G., & Nelson, L. M. (2024). Determining meaningful thresholds for evaluating treatment efficacy in patients with alopecia areata. *JEADV Clinical Practice*, 3(4), 1119–1131. <https://doi.org/10.1002/JVC2.441>

- Lee, H. H., Gwillim, E., Patel, K. R., Hua, T., Rastogi, S., Ibler, E., & Silverberg, J. I. (2020). Epidemiology of alopecia areata, ophiasis, totalis, and universalis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82(3), 675–682. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.032>
- Lintzeri, D. A., Constantinou, A., Hillmann, K., Ghoreschi, K., Vogt, A., & Blume-Peytavi, U. (2022). Alopecia areata – Current understanding and management. *Journal of the German Society of Dermatology*, 20(1), 59–90. <https://doi.org/10.1111/ddg.14689>
- Park, H., Eun Kim, J., Woong Choi, J., Young Kim, D., Hyun Jang, Y., Lee, Y., Jeon, J., Shin, H.-T., Sung Kim, M., Won Shin, J., Bin Cho, S., Lew, B.-L., & Seong Choi, G. (2023). Guidelines for the Management of Patients with Alopecia Areata in Korea: Part II Systemic Treatment. *Annals of Dermatology*, 35(3), 205–216. <https://doi.org/10.5021/ad>
- Phan, K., & Sebaratnam, D. F. (2019). JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. En *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (Vol. 33, Número 5, pp. 850–856). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jdv.15489>
- Piraccini, B. M., Ohyama, M., Craiglow, B., Bewley, A., Ding, Y., Chen, Y. F., Dutronc, Y., Pierce, E., Durand, F., & Mostaghimi, A. (2023). Scalp hair regrowth is associated with improvements in health-related quality of life and psychological symptoms in patients with severe alopecia areata: results from two randomized controlled trials. *Journal of Dermatological Treatment*, 34(1), 2227299. https://doi.org/10.1080/09546634.2023.2227299/ASSET/FCA22E45-01DF-4A7B-A042-CD03C0A9B930/ASSETS/GRAPHIC/IJDT_A_2227299_F0001_C.JPG
- Pratt, C. H., King, L. E., Messenger, A. G., Christiano, A. M., & Sundberg, J. P. (2017). Alopecia areata. En *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 3, p. 17011). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.11>
- Sterkens, A., Lambert, J., & Bervoets, A. (2021). Alopecia areata: a review on diagnosis, immunological etiopathogenesis and treatment options. En *Clinical and Experimental Medicine* (Vol. 21, Número 2, pp. 215–230). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00673-w>
- Velásquez-Lopera, M. M., Hernández, N., Jansen, A. M., García, A. L., Luna, P. C., Rico-Restrepo, M., del Mar Saez-de-Ocariz, M., Tamayo-Buendía, M. M., & Rivitti-Machado, M. C. (2023). Alopecia Areata in Latin America: Where are We and Where are We Going? En *Dermatology and Therapy* (Vol. 13, Número 1, pp. 95–114). Adis. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00845-4>
- Wyrwich, K. W., Kitchen, H., Knight, S., Aldhouse, N. V. J., Macey, J., Nunes, F. P., Dutronc, Y., Mesinkovska, N., Ko, J. M., & King, B. A. (2020). The Alopecia Areata Investigator Global Assessment scale: a measure for evaluating clinically meaningful success in clinical trials. *British Journal of Dermatology*, 183(4), 702–709. <https://doi.org/10.1111/bjd.18883>
- Zaaroura, H., Gilding, A. J., & Sibbald, C. (2023). Biomarkers in alopecia Areata: A systematic review and meta-analysis. En *Autoimmunity Reviews* (Vol. 22, Número 7, p. 103339). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103339>
- Zhou, C., Li, X., Wang, C., & Zhang, J. (2021). Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. En *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* (Vol. 61, Número 3, pp. 403–423). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08883-0>

VII. ANEXOS

Anexo N.º 1. Condiciones de Uso

El paciente considerado para recibir baricitinib debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/condición de salud	Pacientes adultos con alopecia areata severa (puntaje SALT $\geq$ 50) refractaria al tratamiento médico convencional**
Grupo etario	Mayores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	9 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el tratamiento[§]	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: - Paciente con el diagnóstico de base de alopecia areata severa mediante examen clínico por especialista. - Reporte de refractariedad para tratamiento médico convencional** descrito en la historia clínica. - Ausencia de contraindicación[€] de uso de baricitinib, según lo estipulado en el inserto del medicamento aprobado por DIGEMID.
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento[§] utilizando el Anexo N.º 7	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento: - Evolución del cuadro clínico del paciente por el médico tratante* (respuesta clínica [£]) - Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia[†] del centro asistencial de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	- Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria al producto. - Falta de respuesta clínica[£]. - Otros según información de la etiqueta del producto.

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de Dermatología.

§ El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información, la cual puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

** Respuesta insuficiente a corticoides (tópicos, intralesionales, sistémicos orales y en pulsos), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) sintéticos convencionales como metotrexato, así como terapias tópicas como tacrolimus y minoxidil.

€ Contraindicaciones: Embarazo, hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección de Composición de la Ficha técnica aprobada por DIGEMID (DIGEMID, 2024).

£ Respuesta clínica: Crecimiento de cabello en cuero cabelludo con un puntaje SALT $\leq$ 20, así como cejas y/o pestañas a las 36 semanas de tratamiento.

† Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, RAM: reacciones adversas a medicamentos.

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 19 de marzo de 2025		Resultado
Estrategia	#1	(Alopecia Areata[Mesh] OR Alopecia Areata[tiab] OR Alopecia Circumscripta[tiab]) AND (Baricitinib[nm] OR Baricitinib[tiab] OR Olumiant[tiab])	185

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 19 de marzo de 2025		Resultado
Estrategia	#1	MH Alopecia Areata	12
	#2	(Alopecia NEAR/1 Areata):ti,ab,kw	912
	#3	(Alopecia NEAR/1 Circumscripta):ti,ab,kw	0
	#4	#1 OR #2 OR #3	915
	#5	MH Baricitinib	7
	#6	Baricitinib:ti,ab,kw	758
	#7	Olumiant:ti,ab,kw	41
	#8	#5 OR #6 OR #7	759
	#9	#4 AND #8	48

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 19 de marzo de 2025		Resultado
Estrategia	#1	((mh:(alopecia areata) OR (alopecia areata) OR (alopecia circumscripta) OR (alopecia circunscrita)) AND ((baricitinib) OR (olumiant))) AND instance:"lilacsplus"	0

FIGURAS

Figura S1. Forest plot de proporción de pacientes con un puntaje SALT ≤ 20 a las 36 semanas. A: Baricitinib 4 mg B: Baricitinib 2 mg.

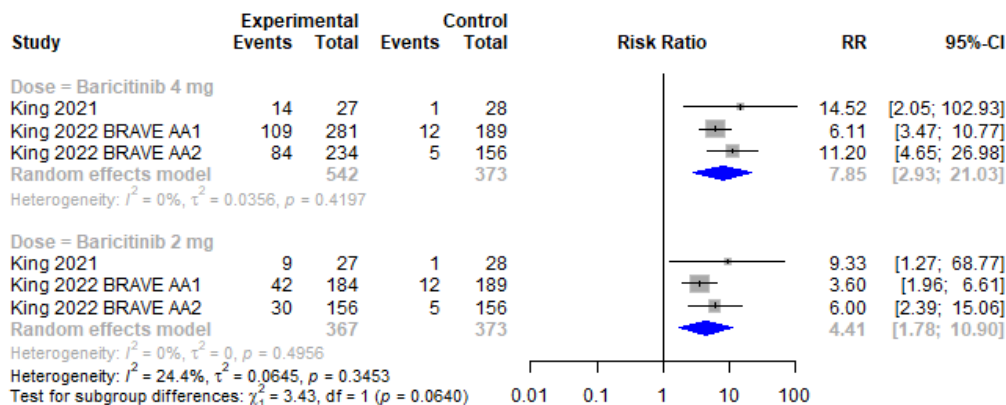


Figura S2. Forest plot de cambio de puntaje SALT desde la medición basal a las 36 semanas. A: Baricitinib 4 mg B: Baricitinib 2 mg.

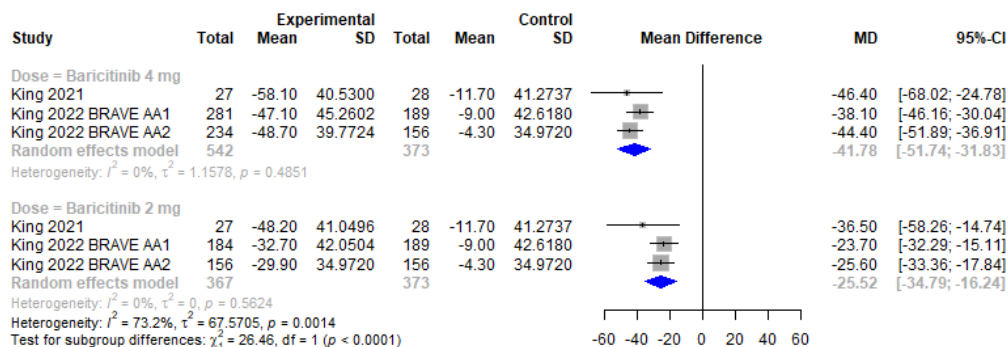


Figura S3. Forest plot de proporción de PRO con un puntaje de 0 o 1 en la evaluación de cabello en el cuero cabelludo a las 36 semanas. A: Baricitinib 4 mg B: Baricitinib 2 mg.

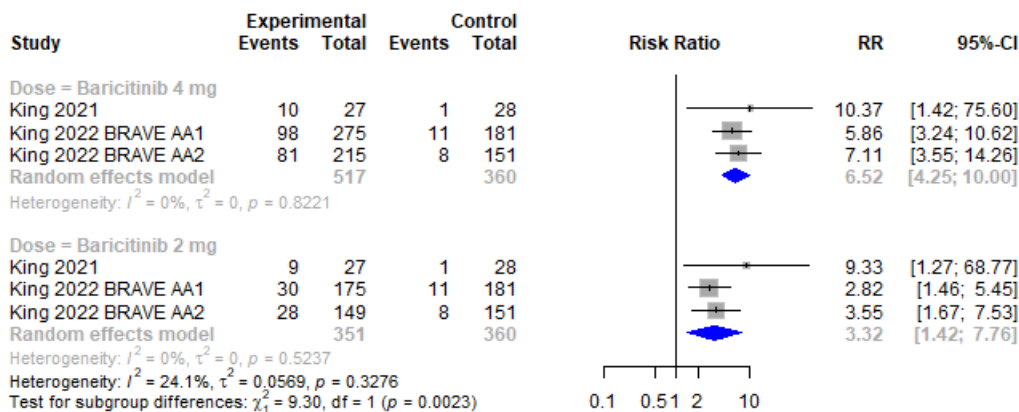


Figura S4. Forest plot de proporción de ClinRO con un puntaje de 0 o 1 de pérdida de cejas a las 36 semanas. A: Baricitinib 4 mg B: Baricitinib 2 mg.

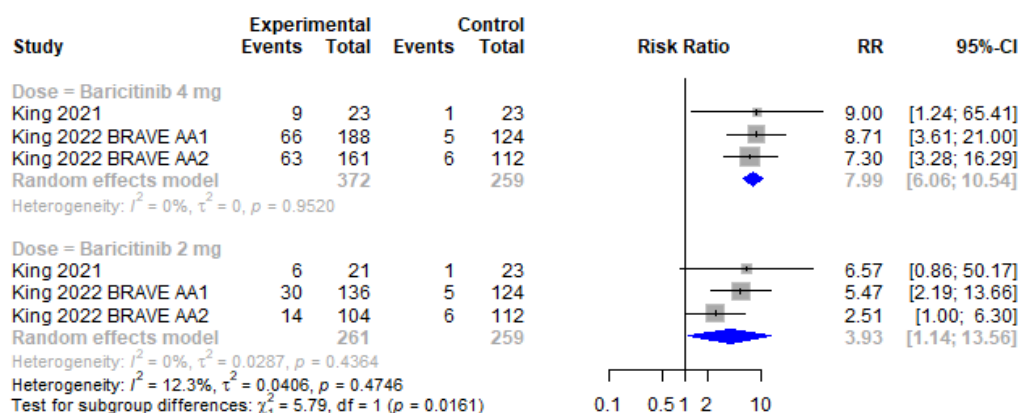


Figura S5. Forest plot de proporción de ClinRO con un puntaje de 0 o 1 de pérdida de pestañas a las 36 semanas. A: Baricitinib 4 mg B: Baricitinib 2 mg.

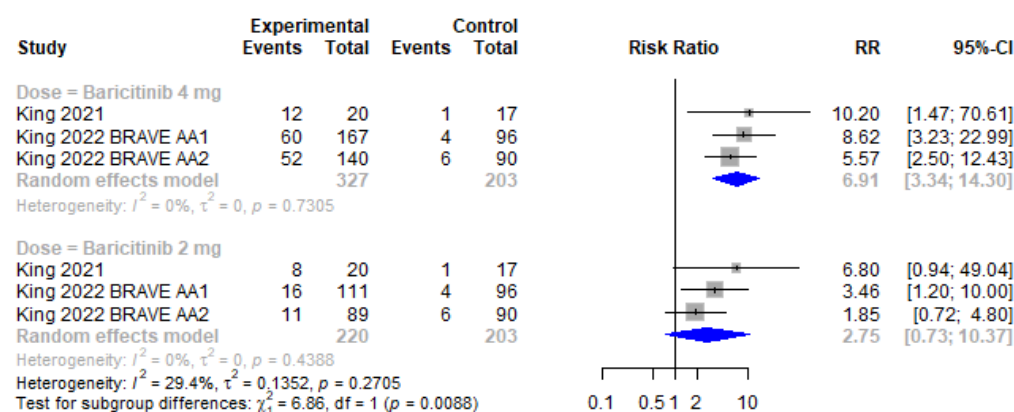


Figura S6. Forest plot de proporción de EA emergentes con el tratamiento a las 36 semanas.

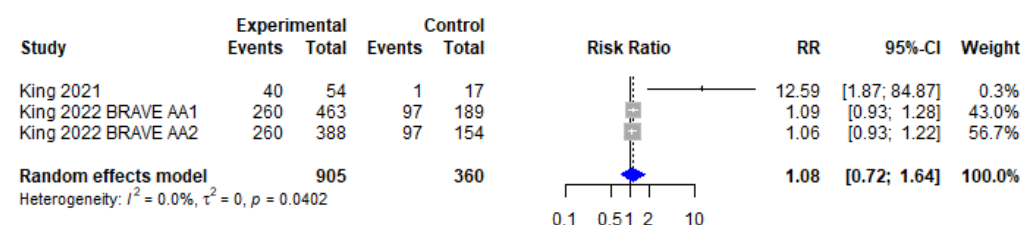


Figura S7. Forest plot de proporción de desarrollo de algún tipo de infección a las 36 semanas.

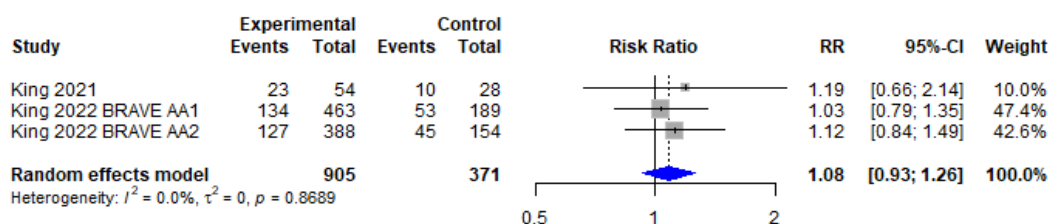


Figura S8. Forest plot de proporción de ITRS a las 36 semanas.

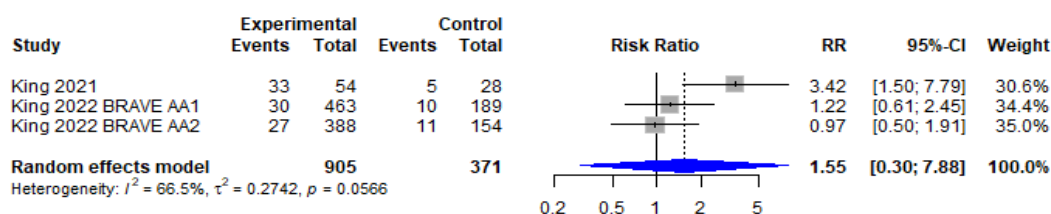


Figura S9. Forest plot de proporción de ITU a las 36 semanas.

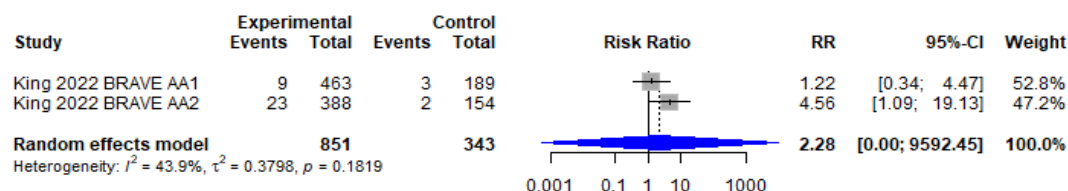


Figura S10. Forest plot de proporción de nasofaringitis a las 36 semanas.

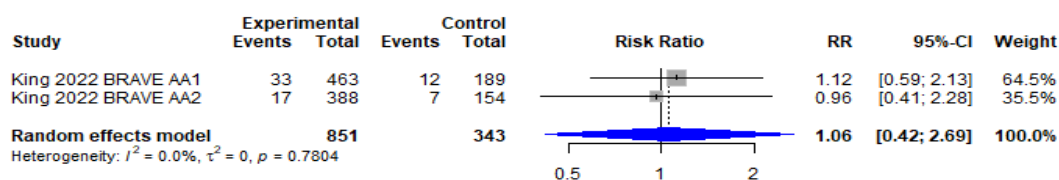


Figura S11. Forest plot de proporción de acné a las 36 semanas.

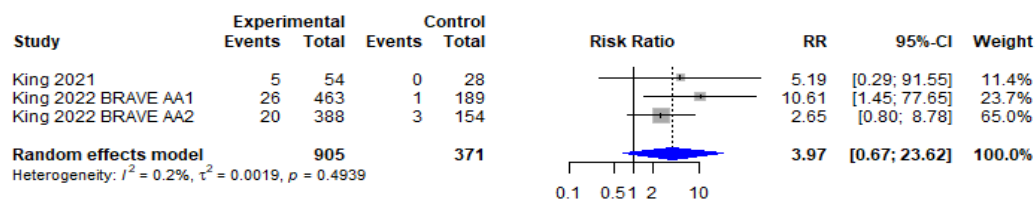


Figura S12. Forest plot de proporción de cefalea a las 36 semanas.

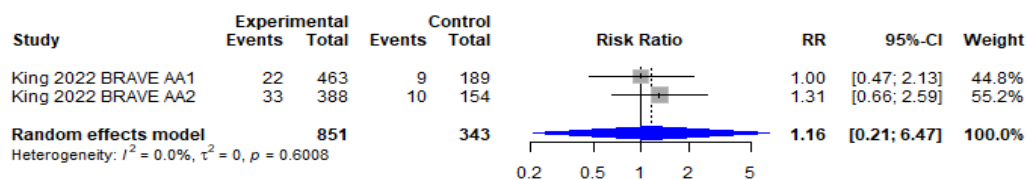


Figura S13. Forest plot de proporción de EAS a las 36 semanas

