



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 021-DETS-IETSI-2025 EFICACIA Y SEGURIDAD DE BARICITINIB EN ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA DE MODERADA A GRAVE CON FALTA DE RESPUESTA ADECUADA O INTOLERANCIA A ANTI-TNF, ANTI-CD20, INHIBIDOR-JAK Y ANTI- IL6R

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**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. Fabriccio Jose Visconti López – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
4. Jamee Guerra Valencia – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTORES CLÍNICOS

- Dr. Victor Pimentel Quiroz, médico especialista en reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el consultor clínico manifiestan 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 adultos con diagnóstico de artritis reumatoide activa de moderada a grave con falta de respuesta adecuada o intolerancia a anti-TNF, anti-CD20, inhibidor-JAK y ANTI-IL6R. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 021-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021 y ampliada mediante la Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes adultos con diagnóstico de artritis reumatoide activa de moderada a grave con falta de respuesta adecuada o intolerancia a anti-TNF (infliximab y etanercept), anti-CD20 (rituximab), inhibidor-JAK (tofacinib) y anti-IL6R (tocilizumab).

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. Victor Pimentel Quiroz, médico reumatólogo del Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico baricitinib no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador, desenlaces), se llevó a cabo una reunión técnica con el Dr. Victor Pimentel Quiroz, médico especialista en reumatología y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de artritis reumatoide activa de moderada a grave* por falta de respuesta adecuada** o intolerancia*** a anti-TNF (infliximab y etanercept), anti-CD20 (rituximab), inhibidor-JAK (tofacinib) y anti-IL6R (tocilizumab)
Intervención	Baricitinib****
Comparador	Adalimumab
Desenlaces	Sobrevida global Efectos adversos Calidad de vida Funcionalidad Actividad de la enfermedad (según el CDAI)*****

*Definida por un CDAI mayor a 10

**Se considera respuesta adecuada a la mejoría del 50% en relación a evaluación de base, según la guía de práctica clínica de IETSI 2019 (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2019).

***Definida en función de los efectos secundarios inaceptables que ocasionaron la discontinuación del tratamiento

****Según la dosis indicada de DIGEMID

******Clinical Disease Activity Index* (CDAI), es un instrumento utilizado para medir la actividad de la enfermedad que no utiliza los valores de proteína C reactiva (PCR) o velocidad de sedimentación globular (VSG) para obtener el puntaje final. La definición de los puntos de corte de cada puntuación según EULAR es la siguiente: remisión ≤ 2.8 , baja actividad de la enfermedad ≤ 10 , actividad moderada de la enfermedad ≤ 22 , alta actividad de la enfermedad > 22 (Takanashi et al., 2020). Esta escala es la recomendada por la guía de práctica clínica de IETSI 2019 (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2019).

II. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales de la artritis reumatoide (AR) han sido descritos previamente en los dictámenes N° 044-IETSI-ESSALUD-2021 y N° 021-IETSI-ESSALUD-2021 (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2021b, 2021a). La AR es una enfermedad autoinmune sistémica y crónica que se caracteriza por artritis inflamatoria poliarticular simétrica y que puede presentar afectación extraarticular (Klareskog et al., 2020). Generalmente comienza en las articulaciones periféricas pequeñas y progresa hasta afectar las articulaciones proximales (Smolen et al., 2016). Su etiología se ha asociado a la interacción entre genes y factores ambientales (Klareskog et al., 2020).

En 2020, se estimó que 17,6 millones de personas padecían AR en todo el mundo (Black et al., 2023), con una prevalencia global estandarizada por edad de 208,8 casos por cada 100 000 habitantes, lo que representa un aumento del 14,1% respecto a 1990 (Black et al., 2023). La AR es más prevalente en mujeres que en hombres, con un riesgo acumulado a lo largo de la vida de 3,6% en comparación con el 1,7% en hombres (Crowson et al., 2011). El riesgo de AR también aumenta con la edad, con una incidencia máxima entre los 65 y los 80 años (Safiri et al., 2019).

Ante la ausencia de una opción curativa, se ha reconocido que el diagnóstico temprano e inicio oportuno del tratamiento son condiciones fundamentales para prevenir daños irreversibles en las articulaciones (Smolen et al., 2016). El objetivo terapéutico principal es alcanzar la remisión o el control de la enfermedad dentro de los primeros seis meses (Aletaha & Smolen, 2018). El tratamiento farmacológico incluye el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), glucocorticoides y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) (Aletaha & Smolen, 2018). Estos últimos son medicamentos que interfieren con los signos y síntomas de la AR, mejoran la función física e inhiben la progresión del daño articular (Aletaha & Smolen, 2018). Se clasifican en FARME convencionales sintéticos, biológicos y sintéticos dirigidos. Los FARME convencionales que se utilizan habitualmente en el tratamiento de la AR incluyen metotrexato, hidroxicloroquina, sulfasalazina y leflunomida (Aletaha & Smolen, 2018). En pacientes con respuesta insuficiente o intolerancia, se puede escalar a FARME biológicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) que incluyen a etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol, los inhibidores de receptor de la interleucina 6 (IL-6), como tocilizumab y sarilumab (Smolen et al., 2016), los inhibidores de la co-estimulación de linfocitos T como abatacept (CTLA4-Ig) (Smolen et al., 2016), y el anticuerpo monoclonal anti-CD20 que depleciona linfocitos B como rituximab (Smolen et al., 2016). Por otro lado, los FARME sintéticos dirigidos incluyen inhibidores de las cinasas Janus (JAK), como tofacitinib, baricitinib y upadacitinib que actúan bloqueando rutas intracelulares implicadas en la señalización inflamatoria (Smolen et al., 2016).

En el contexto de EsSalud, los pacientes con AR moderada a grave tienen disponibilidad a diferentes FARME, incluyendo agentes biológicos y un FARME sintético dirigido. Actualmente, se encuentran incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud los FARME biológicos infliximab, etanercept y adalimumab (inhibidores TNF) y rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20). Por otro lado, el uso del FARME sintético dirigido tofacitinib (inhibidor de JAK) fue aprobado mediante el Dictamen Preliminar N.º 037-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018, para pacientes con falla, intolerancia o contraindicación a anti TNF (infliximab y etanercept) y a un anti CD-20 (rituximab); mientras que el uso de tocilizumab (anti-IL6R) fue aprobado posteriormente por el Dictamen Preliminar N.º 021-DETS-IETSI-2021, para quienes además presenten falla o intolerancia a tofacitinib. Cabe precisar que, aunque adalimumab también se encuentra en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, no forma parte de la secuencia de uso establecida en estos dictámenes.

Existe una proporción de pacientes con AR activa de moderada a grave que presenta falla consecutiva a todas las alternativas terapéuticas actualmente disponibles, incluyendo inhibidores TNF (infliximab y etanercept), anti CD-20 (rituximab), inhibidor JAK (tofacitinib) y anti-IL6R (tocilizumab). En este contexto, si bien adalimumab, un tercer inhibidor del TNF, está disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, los especialistas consideran que no representa la mejor alternativa terapéutica para este grupo de pacientes, dado que ya han fallado a dos anti-TNF con el mismo mecanismo de acción. En su lugar, sugieren que baricitinib (inhibidor JAK) ofrecería una alternativa terapéutica con un mecanismo de acción distinto y que podría mejorar desenlaces clínicos de interés como sobrevida global, efectos adversos, calidad de vida, funcionalidad, y actividad de la enfermedad (según el CDAI). De esta forma y ante la ausencia de baricitinib en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) y el Petitorio Farmacológico de EsSalud, se solicita la evaluación de la eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes adultos con diagnóstico de AR activa de moderada a grave con falta de respuesta adecuada o intolerancia a anti-TNF (infliximab y etanercept), anti-CD20 (rituximab), inhibidor-JAK (tofacinib) y anti-IL6R (tocilizumab).

Baricitinib (Olumiant®) es un inhibidor de molécula pequeña selectivo y reversible de la JAK 1 y 2 (Mogul et al., 2019). La JAK es crucial para la transducción de señales, activada por la unión a receptores de citocinas, a través de las proteínas STAT hasta los núcleos celulares (Mogul et al., 2019). La familia JAK consta de cuatro miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y tirosina cinasa 2 (TyK2) (Mogul et al., 2019). Baricitinib es de administración oral, y se encuentra indicado para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FARME. Se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2021). Aunque baricitinib no presenta contraindicaciones absolutas, su uso se asocia a advertencias relevantes emitidas por agencias regulatorias, como un mayor riesgo de infecciones bacterianas, fúngicas, virales y oportunistas graves (Food and Drug Administration, 2022), y

presencia de eventos trombóticos. Respecto a las advertencias reportadas en pacientes con AR y en comparación con los bloqueadores del TNF, se encuentran, la ocurrencia de neoplasias malignas, una mayor tasa de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte cardiovascular súbita, así como una mayor tasa de eventos adversos cardiovasculares mayores (definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus) (Food and Drug Administration, 2022).

La *Food and Drug Administration* (FDA, según sus siglas en inglés) aprobó el uso de baricitinib en 2018 en pacientes adultos con AR moderada a gravemente activa que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más bloqueadores del TNF (Food and Drug Administration, 2022), mientras que la *European Medicines Agency* (EMA, según sus siglas en inglés) en 2017 aprobó su uso en monoterapia o en combinación con metotrexato para los pacientes con AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FARME (European Medicines Agency, 2021). En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) ha aprobado su comercialización vigente hasta el 2028 para pacientes adultos según los mismas indicaciones que la EMA (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2021). En la Tabla 2 se describe el registro sanitario y los costos estimados del producto.

Tabla 2. Registro sanitario y costo de baricitinib

Nombre	Registro Sanitario	Titular del registro	Presentación	Vigencia
Baricitinib	EE05943	TECNOFARMA S.A.	2 mg	05/2028
Baricitinib	EE05942	TECNOFARMA S.A.	4 mg	05/2028

Registro sanitario extraído de la página web de “Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos”: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/> (fecha de consulta: 16 mayo de 2025).

Según el observatorio de medicamentos de DIGEMID, el costo de la tableta de 2 mg en el mes de mayo del año 2025 fue de aproximadamente S/ 195.17. Se muestran los costos estimados del tratamiento con baricitinib por paciente en la Tabla 3.

Tabla 3. Costos estimados del tratamiento con baricitinib

Tratamiento	Precio por Unidad	Dosis recomendada	Costo Diario	Costo anual
Baricitinib 2 mg	S/ 195.17	2 mg una vez al día*	S/ 195.17	S/ 2 342.04

* Según ficha técnica de DIGEMID.

Extraído de la página web de “Observatorio de Precios de Medicamentos”: <https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto> (fecha de consulta: 16 mayo de 2025).

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes adultos con diagnóstico de AR activa de moderada a grave por falta de respuesta adecuada o intolerancia a anti-TNF (infliximab y etanercept), anti-CD20 (rituximab), inhibidor-JAK (tofacinib) y anti-IL6R (tocilizumab).

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes adultos con diagnóstico de AR activa de moderada a grave con falta de respuesta adecuada o intolerancia a anti-TNF (infliximab y etanercept), anti-CD20 (rituximab), inhibidor-JAK (tofacinib) y anti-IL6R (tocilizumab).

La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de la práctica clínica (GPC) que incluyeron a las siguientes instituciones: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) y Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en AR, tales como: *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) y la *Hong Kong Society of Rheumatology*. Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados.

De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que compararan el uso de baricitinib versus adalimumab en la población de interés. Asimismo, en cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, donde estas estuvieran dirigidas a la población específica de la PICO. Ante la ausencia de ECA fase III, se amplió la búsqueda a ECA fase II o estudios observacionales comparativos.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<https://new.rayyan.ai/reviews>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros de manera independiente. Todo conflicto en esta fase fue revisado y finalmente acordado por los evaluadores para determinar la inclusión o exclusión del documento. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios.

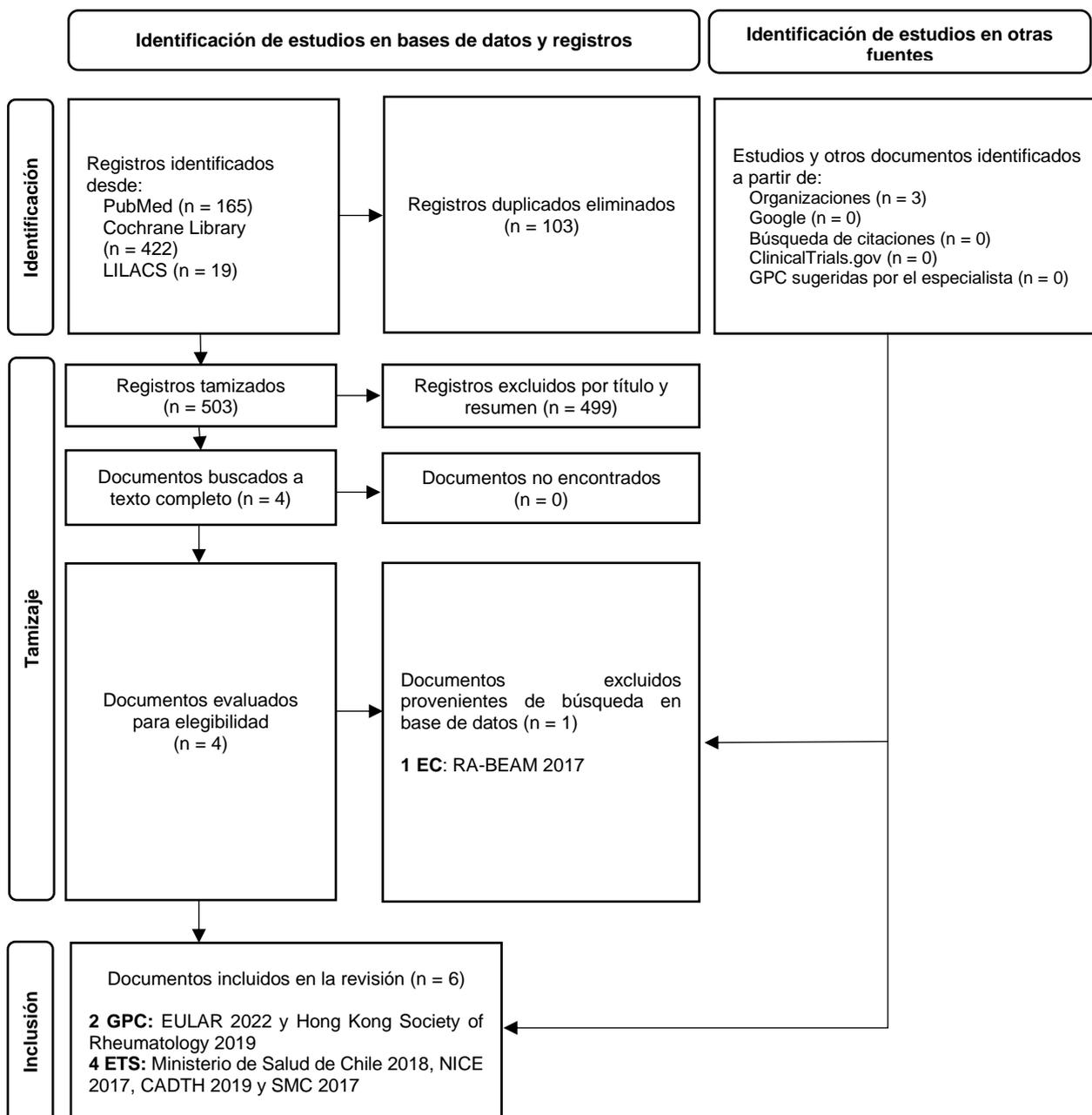
La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen se presenta en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tabla 1, 2 y 3 del material suplementario.

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 y la

herramienta *Risk of Bias* (RoB) de Cochrane para los ECA. Además, se evaluó las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; EC: Ensayo clínico; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; ETS: Evaluación de tecnología sanitaria. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71

Luego del proceso de selección, se incluyeron dos GPC (EULAR 2022 y Hong Kong Society of Rheumatology 2019) y cuatro ETS (Chile 2018, NICE 2017, CADTH 2019 y SMC 2017) como parte del cuerpo de evidencia para el presente dictamen (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, 2019; Hong Kong Society of Rheumatology et al., 2019; Ministerio de Salud de Chile, 2018; National Institute for Health and Care Excellence, 2017; Scottish Medicines Consortium, 2017; Smolen et al., 2023; Taylor et al., 2017). No se identificaron ECA ni RS con o sin MA que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen. Adicionalmente, aunque se ampliaron los criterios de selección hacia estudios observacionales, no se identificaron investigaciones que respondan a la población de interés. En ese sentido, se presentan a modo informativo los ensayos clínicos pivotaes de baricitinib.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de EULAR del 2022 aborda el manejo de pacientes con AR con FARME biológicos y sintéticos. La GPC utiliza el enfoque del *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (OCEBM)¹ para analizar el nivel de evidencia y emitir sus recomendaciones. Estas se encuentran dentro de un marco secuencial de tratamientos que se divide en tres fases. La primera fase se refiere a pacientes iniciadores de tratamiento, la segunda a pacientes en quienes los FARME sintéticos convencionales (FARMEsc) han fallado, y la tercera tiene el alcance a pacientes en quienes ha fallado tanto los FARME biológicos (FARMEb) como los FARME sintético dirigido (FARMEsd) (Smolen et al., 2023). Respecto a la fase tres anteriormente descrita, la GPC recomienda que, si un FARMEb o un FARMEsd ha fallado, se debería considerar el tratamiento con otro FARMEb² o un FARMEsd³ y, si una terapia con un inhibidor del TNF o IL-6R ha fallado, los pacientes podrían recibir un agente con otro modo de acción o un segundo inhibidor del TNF⁴ o del receptor de IL-6.⁵

Es importante señalar que la GPC hace referencia a un conjunto de “puntos a considerar” en pacientes con fallas múltiples de FARMEb/sd en los que se sugiere que

¹ Los niveles de evidencia corresponden a:

1a: RS con homogeneidad de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

1b: EC individual con intervalo de confianza estrecho.

1c: Eficiencia demostrada por la práctica clínica. Se considera cuando algunos pacientes fallecen antes de la evaluación.

2a: RS con homogeneidad de estudios de cohorte.

2b: Estudio de cohorte individual con <80% de seguimiento (incluyendo EC de baja calidad).

2c: Estudios ecológicos o investigación de resultados en salud.

3a: RS con homogeneidad de estudios de casos y controles.

3b: Estudios de casos y controles individuales.

4c: Series de casos y estudios de cohorte y de casos y controles de baja calidad.

5d: Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología o investigación.

Los grados de recomendación corresponden a:

A: Estudios de nivel de evidencia 1

B: Estudios de nivel de evidencia 2 o 3 o extrapolaciones de estudios nivel 1

C: Estudios de nivel de evidencia 4 o extrapolaciones de estudios de nivel 2 o 3

D: Nivel de evidencia 5 o estudios de cualquier nivel con inconsistencias o resultados no concluyentes

² Para eficacia: nivel de evidencia 1a y fuerza de recomendación A. Para seguridad: nivel de evidencia 1b y fuerza de recomendación A

³ Para eficacia: nivel de evidencia 5 y fuerza de recomendación D. Para seguridad: nivel de evidencia 1b y fuerza de recomendación B

⁴ Para eficacia: nivel de evidencia 3 y fuerza de recomendación A. Para seguridad: nivel de evidencia 1b y fuerza de recomendación B

⁵ Para eficacia: nivel de evidencia 3 y fuerza de recomendación A. Para seguridad: nivel de evidencia 1b y fuerza de recomendación C

se considere el tratamiento con FARMEb/sd de otro modo de acción (Nagy et al., 2022). Sin embargo, salvo un ECA que evaluó a baricitinib comparado con placebo y tras la falla de un inhibidor TNF (Genovese et al., 2018), toda la evidencia utilizada en el documento referido aborda únicamente a comparaciones entre fármacos distintos a baricitinib. Por tanto, se considera que la sugerencia del documento citado por la GPC y por extensión la recomendación de la GPC respecto al cambio a un agente con otro modo de acción, no resulta aplicable para la población de interés del presente dictamen. Adicionalmente, la GPC señala con respecto a la recomendación dirigida a los FARMEsd, que aún se carece de datos sobre la eficacia y seguridad de usar un inhibidor JAK después de que otro inhibidor JAK haya fallado y que este aspecto forma parte de su agenda de investigación.

En lo que respecta al análisis metodológico de esta guía, se reporta el uso de revisión sistemática de la literatura, una consideración explícita de eficacia y seguridad, un proceso de formulación de recomendaciones y consenso detallado. Además, la vinculación de recomendaciones a niveles de evidencia y la revisión por el Consejo de EULAR son fortalezas notables. No obstante, la estrategia de búsqueda, las bases de datos consultadas, los criterios específicos de inclusión y exclusión de los estudios dentro de la revisión de literatura (tipos de estudio, poblaciones, intervenciones, comparadores, desenlaces priorizados) no se detallan. Por otro lado, aunque el propio documento es una actualización, no se establece explícitamente un calendario fijo para futuras actualizaciones o los desencadenantes específicos para una nueva actualización. En lo que respecta a los conflictos de interés, todos los miembros del panel los declararon antes de participar y se publicó la declaración de intereses al final de la publicación. Finalmente, se menciona que la mayoría de participantes también fueron parte de ensayos clínicos o en consejos asesores de empresas fabricantes de otros agentes, incluidos los FARMEb.

La GPC de la *Hong Kong Society of Rheumatology* del 2019 se enfoca en el manejo de la AR y recomienda que si un inhibidor de JAK ha fallado, se puede considerar cambiar a otro inhibidor de JAK u otro FARMEb (calidad de la evidencia: D, fuerza de la recomendación: B)⁶ (Hong Kong Society of Rheumatology et al., 2019). La guía señala que, aunque los inhibidores de JAK se han estudiado en ECA con muestras grandes en población de pacientes sin respuesta previa a los FARMEs y FARMEb, hay escasa evidencia sobre el cambio terapéutico desde un inhibidor JAK hacia otro, o hacia un FARMEb, en pacientes no respondedores. Estas afirmaciones no estuvieron respaldadas por literatura científica en la medida en que la GPC no referenció ningún estudio. El documento indica que se debe explorar esta área, ya que existe una tendencia creciente a utilizar inhibidores de JAK en el segundo paso del tratamiento de la AR.

⁶ Grado de evidencia B (débil): La mayoría de las personas bien informadas querrían el curso de acción recomendado, pero una minoría sustancial no lo haría.

Calidad de evidencia D (muy baja): Muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

En cuanto a la rigurosidad metodológica de la guía, se identificaron varias limitaciones. No se informa sobre la estrategia de búsqueda sistemática, así como las bases de datos utilizadas, los términos de búsqueda y fechas de búsqueda. Asimismo, no se reportan criterios explícitos de inclusión y exclusión de estudios usados para fundamentar las recomendaciones. Tampoco hay un vínculo explícito entre evidencia y recomendaciones. Aunque cada recomendación incluye el grado de la evidencia y calidad de la evidencia basado en la metodología de *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), no se especifica qué estudios respaldan cada recomendación en particular. Adicionalmente, se indica que estas recomendaciones actualizan las de 2011 y que serán revisadas en el futuro conforme a nueva evidencia; sin embargo, no se especifica un intervalo para dichas actualizaciones ni se proporciona información sobre una revisión externa independiente de la guía antes de su publicación.

La ETS desarrollada por el Ministerio de Salud de Chile el 2018 (Ministerio de Salud de Chile, 2018) evaluó la eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes con AR activa, moderada o grave, con respuesta inadecuada o insuficiente a FARME sintéticos convencionales. Consideraron como comparación al mejor tratamiento disponible dentro de su sistema sanitario junto con FARME convencional sintético (metotrexato, leflunomida o sulfasalazina). Como evidencia analizada, la ETS consideró al ensayo clínico de RA-BEAM, mismo que se describe en una sección posterior, que comparó a baricitinib con adalimumab, ambos grupos con terapia concomitante con metotrexato, en pacientes con AR activa, moderada o grave, con respuesta inadecuada o insuficiente a FARME sintéticos convencionales. A partir de este ensayo y utilizando el enfoque del GRADE, la ETS concluyó que baricitinib agregado a FARME probablemente lleva a un aumento en el número de pacientes que consiguen ACR50 y ACR20 medidos a las 12 semanas, con una certeza de la evidencia moderada. Detallan que se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de una diferencia clínicamente irrelevante, y la información está basada en un único estudio.⁷ Asimismo, concluyen que baricitinib se asocia a más eventos adversos severos que adalimumab medidos a las 54 semanas (certeza de la evidencia alta). Respecto a la evaluación económica la ETS consideró que baricitinib no se mostraría costo efectivo respecto a adalimumab y que además el impacto presupuestario de baricitinib al primer año de ingreso de cobertura superaría los cinco millones de pesos chilenos, posicionándose como el fármaco evaluado con mayor impacto presupuestario. A pesar de ello, la ETS brinda una recomendación media alta para la implementación de baricitinib para pacientes con AR y respuesta inadecuada a FARME. Es importante señalar que la ETS del Ministerio de Salud de Chile se dirigió a una población que no había tenido falla a FARME biológicos, sino únicamente a convencionales en primera línea. Por tanto, el posicionamiento terapéutico que

⁷ Los desenlaces ACR miden la mejoría en inflamación o dolor de las articulaciones en la menos 3 de los siguientes parámetros: evaluación del paciente, evaluación del clínico, escala de dolor, cuestionario de discapacidad/funcionalidad y parámetros inflamatorios (VHS o PCR). El ACR50 corresponde a los pacientes que mejoran en un 50% entre el basal y la medición.

evaluaron difiere del abordado en el presente dictamen, donde baricitinib se considera en una etapa más avanzada del tratamiento.

La ETS del NICE del 2017 aprobó el uso de baricitinib en combinación con metotrexato como una opción para el tratamiento de la AR activa en adultos cuya enfermedad ha respondido inadecuadamente a la terapia intensiva con una combinación de FARME convencionales, si la actividad de la enfermedad es grave y la compañía provee descuento de precio en el contexto de un acuerdo de esquema de acceso a pacientes (National Institute for Health and Care Excellence, 2017). Asimismo, aprobaron el baricitinib en monoterapia para pacientes en quienes la actividad de la enfermedad es grave y el metotrexato está contraindicado, siempre que la compañía farmacéutica otorgara descuento de precio en el marco de un acuerdo de esquema de acceso a pacientes.

La ETS de NICE realizó estas recomendaciones en base a cuatro ECA de fase III y un estudio de seguridad y tolerabilidad a largo plazo. Los ensayos fueron: 1) RA-BEAM, que incluyó a pacientes cuya enfermedad no respondió adecuadamente al metotrexato y que no habían recibido FARME biológicos. Se administró baricitinib a dosis de 4 mg una vez al día y los comparadores fueron placebo y adalimumab. Además, se administró metotrexato de base a todos los grupos; 2) RA-BUILD, que incluyó a pacientes cuya enfermedad no respondió adecuadamente a los FARME convencionales y que no habían recibido FARME biológicos. Se administró baricitinib y el comparador fue placebo; 3) RA-BEACON, que incluyó a pacientes cuya enfermedad no respondió adecuadamente a los inhibidores TNF, a quienes se les administró baricitinib y el comparador fue placebo. Además, se administraron FARME convencionales de base a todos los grupos; 4) RA-BEGIN, que incluyó pacientes que no habían recibido ningún FARME convencional ni biológico, a quienes se administró baricitinib con o sin metotrexato y el comparador fue metotrexato.

El comité concluyó que, en personas con AR de moderada a grave con respuesta inadecuada a FARME convencionales, baricitinib a dosis de 4 mg más FARME convencionales tiene una eficacia similar a la de adalimumab más FARME convencionales, y que es más eficaz que los FARME convencionales solos. En los tres ECA en los que los pacientes habían recibido previamente FARME convencionales o biológicos (RA-BEAM, RA-BUILD y RA-BEACON), el perfil de seguridad de baricitinib fue similar al de los FARME convencionales. Además, se observó que los perfiles de seguridad fueron similares en la comparación directa de baricitinib y adalimumab (RA-BEAM). Se indica que teniendo en cuenta la evidencia de costo-efectividad del baricitinib en pacientes con AR activa moderada cuya enfermedad ha respondido inadecuadamente a los FARME convencionales, el comité consideró que el baricitinib más los FARME convencionales no tenían un potencial plausible de ser costo-efectivo en esta población. Dado que no existen ensayos que comparen baricitinib con otros FARME biológicos, la compañía realizó una comparación indirecta a través de un meta

análisis en red. En ella demostraron que baricitinib funciona tan bien como la mayoría de los FARME biológicos que NICE ya ha recomendado para esta indicación (como adalimumab, etanercept, infliximab, tocilizumab, entre otros). Aunque NICE identificó que los métodos utilizados por la compañía tenían errores, tras la corrección por el comité, se concluyó que los resultados alcanzados por la compañía eran comparables a los obtenidos por NICE.

En lo que respecta a la ETS del CADTH de 2019 (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, 2019) se recomienda el reembolso para el uso de baricitinib en combinación con metrotexato para el tratamiento de pacientes adultos con AR de moderada a grave que hayan respondido de manera inadecuada a uno o más FARME. Esta recomendación tuvo como condiciones a: 1) Pacientes adultos con AR activa de moderada a grave que reciben dosis estables de FARME y que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FARME; 2) Baricitinib solo debe usarse en combinación con metrotexato (solo o con otros FARME convencionales); y, 3) Baricitinib no debe usarse en combinación con otros FARME biológicos, incluidos los inhibidores JAK.

Dentro de las razones para la recomendación señalan que, en dos ECA doble ciego (RA-BEACON y RA-BUILD), el porcentaje de pacientes que alcanzaron ACR20 a la semana 12 fue estadísticamente significativo y mayor en aquellos asignados a baricitinib en comparación con placebo: RA-BEACON (48,9% vs. 27,3%; odds ratio de 2,7 [IC 95%: 1,7 a 4,2], $p = 0,001$); RA-BUILD (65,9% vs. 39,5%; odds ratio de 3,0 [IC 95%: 2,0 a 4,4], $p = 0,001$). Los análisis de subgrupos realizados en RA-BEACON mostraron un beneficio que alcanzó significancia estadística frente a placebo en pacientes con falta de respuesta a FARMEb previos (ACR20 a las 12 semanas: 49,1% frente a 27,1%) y en pacientes con eventos adversos previos con FARMEb (ACR20 a las 12 semanas: 45,5% frente a 25,0%). El CADTH menciona que no existe evidencia directa que sugiera que baricitinib ofrezca un beneficio clínico sobre tofacitinib u otros FARMEb existentes. Los metaanálisis en red presentados por el fabricante y evaluados por el CADTH no encontraron diferencias significativas entre baricitinib, tofacitinib y otros FARMEd en cuanto al logro de respuesta medido con ACR. Además, se señaló que se identificaron limitaciones asociadas con el metaanálisis en red presentado por el fabricante que incluyeron la heterogeneidad en los diseños y poblaciones de los estudios, y omisión de cualquier análisis de daños. Por lo tanto, señalan que la interpretación de los hallazgos de este metaanálisis en red sobre la eficacia comparativa de baricitinib con otros FARME debe considerarse con cautela. El CADTH señaló que, tanto en los ensayos RA-BEACON como RA-BUILD, no se realizaron análisis de subgrupos para pacientes con intolerancia previa al metrotexato, lo que fue considerado una brecha de evidencia clínicamente importante, dado que el baricitinib está indicado para su uso como monoterapia. Asimismo, observó que el riesgo de eventos adversos no parecía diferir entre el baricitinib y placebo, excepto por los recuentos bajos de neutrófilos, reportado

en el 6% de los pacientes con baricitinib frente al 2% con placebo en RA-BEACON, y en el 8% frente al 4% en RA-BUILD.

Respecto al análisis económico, los resultados tanto del análisis de costo-efectividad del fabricante como del análisis del CADTH mostraron que, para ambas cohortes de pacientes con AR moderada a grave y al precio presentado, baricitinib no es costo-efectivo en comparación con otras alternativas. En particular, el CADTH identificó que baricitinib fue dominado o dominado extendidamente, es decir, presentó un mayor costo y menor ganancia en años de vida ajustados por calidad (QALY) frente a otras alternativas terapéuticas evaluadas. Para alcanzar un umbral de costo-efectividad aceptable (50,000 CAD por QALY), el CADTH estimó que sería necesaria una reducción de precio superior al 40% en pacientes con respuesta inadecuada a FARME convencional, y de al menos 15% en pacientes con respuesta inadecuada a FARMEb. Adicionalmente, la ETS señaló que dada la ausencia de ensayos comparativos que demuestren un beneficio clínico adicional de baricitinib sobre otras alternativas que en ese entonces eran reembolsadas, no había justificación para que baricitinib sea más costoso que la alternativa de tratamiento más económica. Cabe resaltar que el CADTH no identificó que baricitinib abordara una necesidad insatisfecha que no fuera cubierta por otro inhibidor de JAK o un FARMEb que estuviera financiado para el tratamiento de la AR en el momento de la evaluación.

La ETS del SMC 2017 (Scottish Medicines Consortium, 2017) también aprobó el baricitinib bajo las condiciones de enfermedad grave (puntuación de actividad de la enfermedad [DAS28] superior a 5,1) que no haya respondido a la terapia intensiva con una combinación de FARME convencionales. La SMC evaluó la eficacia de baricitinib con tres ECA que corresponden a los ensayos RA-BEAM, RA-BUILD y RA-BEACON. En RA-BEAM, realizado en pacientes con respuesta inadecuada a metrotexato, la combinación de baricitinib con metrotexato fue superior a la combinación de adalimumab con metrotexato en términos de mejoría de los síntomas de AR (respuesta ACR20) a la semana 12. Asimismo, baricitinib también mostró eficacia en pacientes que habían respondido inadecuadamente a FARME convencionales (RA-BUILD) y en aquellos que habían fallado a uno o más FARME biológicos (RA-BEACON).

Los efectos adversos más comunes observados con baricitinib incluyeron infecciones del tracto respiratorio superior, náuseas e hipercolesterolemia. El perfil de seguridad se consideró manejable. Mencionan que existen advertencias importantes sobre el riesgo de infecciones graves, malignidad, perforaciones gastrointestinales, anomalías de laboratorio (como neutropenia, linfopenia, aumento de enzimas hepáticas) y toxicidad embriofetal.

Respecto al análisis económico, el fabricante presentó un análisis de costo-utilidad. El SMC consideró que baricitinib, en comparación con otros FARME biológicos relevantes, ofrecía beneficios para la salud similares o mayores a un costo similar o menor cuando

se utiliza en la población restringida (es decir, después del fallo de la terapia intensiva con FARME convencionales). Las aportaciones de pacientes y cuidadores destacaron el impacto significativo de la AR en la vida diaria, incluyendo dolor, fatiga, movilidad reducida, independencia y salud mental. Se valoró positivamente la disponibilidad de un tratamiento oral (como baricitinib) como alternativa a los FARME biológicos que requieren inyección, lo que podría mejorar la adherencia y la conveniencia para algunos pacientes.

Cabe resaltar que todas las ETS mencionadas previamente (Chile 2018, NICE 2017, CADTH 2019 y SMC 2017), así como la evidencia utilizada en sus respectivas evaluaciones, aprobaron el uso de baricitinib en una línea terapéutica distinta a la considerada en el presente dictamen. En la mayoría de los casos, se posicionó como opción tras la falla a FARME convencionales, mientras que el presente dictamen se analiza su uso en pacientes con falla a FARME convencionales, cuatro FARME biológicos y un inhibidor de JAK.

Aunque no se identificaron estudios primarios que respondieran a la PICO de interés del presente dictamen, a modo informativo se presenta de forma breve los ensayos pivotaes de baricitinib y que corresponden a los estudios RA-BEGIN, RA-BUILD, RA-BEACON y RA-BEAM.

El RA-BEGIN fue un ECA, doble ciego, de 52 semanas de duración que incluyó a 588 pacientes que fueron aleatorizados en una proporción 4:3:4 para recibir monoterapia con metotrexato (una vez a la semana), monoterapia con baricitinib (4 mg una vez al día) o la combinación de baricitinib y metotrexato durante 52 semanas (Fleischmann et al., 2017). El objetivo primario fue una comparación de no inferioridad entre la monoterapia con baricitinib y la monoterapia con metotrexato, basada en la proporción de pacientes que cumplieron los criterios de mejoría del ACR20 en la semana 24. Los participantes fueron pacientes de 18 años de edad o más con AR de inicio en la edad adulta, que no habían recibido terapia previa con FARMEsc ni terapia previa con FARMEb. Además, tenían enfermedad activa (≥ 6 de 68 articulaciones sensibles y ≥ 6 de 66 articulaciones inflamadas; nivel de proteína C reactiva de alta sensibilidad $\geq 3,6$ mg/litro) y eran seropositivos para el factor reumatoide o anticuerpos antiproteína citrulinada. Los criterios de exclusión incluyeron infección reciente clínicamente significativa y determinadas anomalías de laboratorio.

El RA-BUILD fue un ECA, doble ciego, de 24 semanas de duración, que incluyó a 684 pacientes con AR, sin tratamiento previo con FARMEb y con respuesta inadecuada o intolerancia a ≥ 1 FARMEsc. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1 a placebo o baricitinib (2 o 4 mg) una vez al día (Dougados et al., 2017). El objetivo primario fue la respuesta del ACR20. Los pacientes tenían 18 años de edad o más con AR activa y una respuesta insuficiente (a pesar de la terapia previa) o intolerancia a ≥ 1 FARMEsc. El uso de hasta dos FARMEsc concomitantes estaba

permitido, pero no era obligatorio al ingreso; estos debían haberse usado durante al menos las 12 semanas anteriores con dosis estables durante al menos las 8 semanas anteriores. Los pacientes que no recibían un FARMEsc al momento del ingreso debían tener fracaso, incapacidad para tolerar o contraindicación para el tratamiento con un FARMEsc documentado por el investigador en el historial del paciente. Los criterios de exclusión clave incluyeron el uso previo de FARMEb, ciertas anomalías de laboratorio y comorbilidad clínicamente significativa, actual o reciente, incluida una infección.

El RA-BEACON fue un ECA, doble ciego, de 24 semanas de duración, que incluyó a 527 pacientes con una respuesta inadecuada o efectos secundarios inaceptables asociados con uno o más inhibidores del TNF, otros FARMEb o ambos (Genovese et al., 2016). Se asignó aleatoriamente en una proporción 1:1:1 a baricitinib en una dosis de 2 o 4 mg diarios o placebo. El objetivo primario fue la respuesta del ACR20. Los pacientes tenían 18 años de edad o más y tenían AR activa de moderada a severa. Asimismo, deben haber recibido previamente uno o más inhibidores del TNF y suspender el tratamiento debido a una respuesta insuficiente después de 3 meses o más o debido a efectos secundarios inaceptables. Los pacientes que habían recibido FARMEb debían haber suspendido estos al menos 4 semanas antes de la aleatorización (≥ 6 meses para rituximab). Al ingresar al estudio, los pacientes debían haber estado tomando uno o más FARMEsc regularmente durante al menos las 12 semanas anteriores, con dosis estables durante al menos las 8 semanas anteriores. Se excluyeron los pacientes con resultados anormales seleccionados de pruebas de laboratorio y aquellos que habían tenido una infección reciente clínicamente significativa.

Los ECA de RA-BEGIN, RA-BUILD y RA-BEACON difieren sustancialmente de la población de interés del presente dictamen en la medida en la que los ensayos evaluaron a participantes iniciadores (RA-BEGIN) o con falta de respuesta a FARMEsc (RA-BUILD) o a FARMEb pero no a inhibidores JAK(RA-BEACON). Además, el uso de placebo como comparador tanto en RA-BUILD como RA-BEACON, no refleja la realidad sanitaria ni el escenario clínico en el que se evalúa a baricitinib en este dictamen. Por otro lado, solo el ensayo RA-BEAM guarda cierta proximidad con la PICO del presente dictamen, al incluir a adalimumab como comparador (Dougados et al., 2017; Fleischmann et al., 2017; Genovese et al., 2016; Taylor et al., 2017). Sin embargo, este ensayo no se ajusta a la condición clínica de nuestra población en tanto que no se con el número de FARME biológicos y sintéticos con falta de respuesta. Por este motivo, no se incluye como parte del cuerpo de evidencia, sino únicamente como reporte informativo, que se detalla continuación.

El ECA de Taylor et al. (Taylor et al., 2017), llamado también RA-BEAM fue doble ciego de diseño paralelo, multicéntrico (281 centros en 26 países) y de 52 semanas de duración. Se aleatorizaron 1307 pacientes con AR activa que recibían terapia de base con metotrexato a uno de tres regímenes en una proporción 3:3:2: para recibir placebo (cambiado a baricitinib después de 24 semanas), 4 mg de baricitinib una vez al día o 40

mg de adalimumab subcutáneo cada dos semanas. El desenlace primario fue la respuesta ACR20 en la semana 12. Como desenlaces secundarios se evaluó el DAS28, el *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) en la semana 12, así como la progresión radiográfica del daño articular medido por la modificación de van der Heijde del puntaje total de Sharp (mTSS) en la semana 24.

Se incluyeron pacientes de 18 años de edad o más con AR activa, definida como la presencia de al menos 6 articulaciones dolorosas (de 68 examinadas), al menos 6 articulaciones inflamadas (de 66 examinadas) y un nivel de proteína C reactiva sérica de alta sensibilidad de ≥ 6 mg/L. Asimismo, los pacientes debían tener una respuesta inadecuada al metotrexato, tras al menos 12 semanas de terapia antes del ingreso al ensayo, incluyendo 8 semanas o más en una dosis estable de 15 a 25 mg por semana (permitiéndose dosis más bajas si estaban clínicamente indicadas). Adicionalmente, los pacientes debían tener tres o más erosiones articulares (diagnosticadas sobre la base de radiografías evaluadas centralmente de manos, muñecas y pies) o una o más erosiones articulares acompañada de seropositividad para factor reumatoide o anticuerpos antipéptidos citrulinados. Se excluyeron pacientes con terapia previa con FARME biológicos, anomalías de laboratorio seleccionadas e infección reciente clínicamente grave. Los pacientes con evidencia de tuberculosis latente podían inscribirse si habían iniciado el tratamiento adecuado 4 semanas o más antes de la aleatorización.

Se permitió el uso concomitante de dosis estables de FARME sintéticos convencionales (como hidroxicloriquina, sulfasalazina, cloroquina, bucilamina, leflunomida, azatioprina), antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos o glucocorticoides (≤ 10 mg de prednisona o su equivalente al día). El promedio de edad de los participantes fue de 53 años, con mayor presencia del sexo femenino (77%). El promedio del tiempo de enfermedad fue de 10 años. La mayoría de pacientes recibía metotrexato (99%) y todos los pacientes habían recibido al menos un FARMEsc, aunque no se brinda detalles de estos agentes.

En lo que respecta la actividad de la enfermedad, en el grupo de baricitinib a las semanas 12, 24 y 52, se encontró que un 40%, un 50% y un 57% tuvieron un CDAI ≤ 10 , un CDAI ≤ 10 , y un CDAI ≤ 10 , respectivamente. Asimismo, a las semanas 12, 24 y 52, se reportó un 8% con CDAI ≤ 2.8 , un 16% con CDAI ≤ 2.8 , y un 22% con CDAI ≤ 2.8 . En el grupo de adalimumab, se reportó que a las semanas 12, 24 y 52, se encontró que 33% tuvo un CDAI ≤ 10 , un 48% tuvo un CDAI ≤ 10 , y un 49% tuvo un CDAI ≤ 10 , respectivamente.

Por otro lado, en lo que respecta al desenlace de la mejora de la funcionalidad, en el grupo de baricitinib, se reportó un HAQ-DI ≥ 0.22 en un 75%, 72% y 68% a las semanas 12, 24 y 52, respectivamente. Asimismo, se encontró un HAQ-DI ≥ 0.3 en un 68%, 67% y 61% a las semanas 12, 24 y 52, respectivamente. En el grupo de adalimumab, el HAQ-DI ≥ 0.22 se alcanzó en un 71%, 64% y 58% a las semanas 12, 24 y 52. Además, para

un HAQ-DI ≥ 0.3 se encontró que un 64%, 60% y 55% alcanzó este umbral a las semanas 12, 24 y 52.

Respecto a los eventos adversos, se reportó que los pacientes que tuvieron al menos un evento adverso en las primeras 24 semanas del estudio fueron 71% en el grupo de baricitinib y 68% en el grupo de adalimumab. Para la semana 52, hubieron 79% en el grupo de baricitinib frente a 77% en el grupo de adalimumab. En relación a los eventos adversos serios, a las 24 semanas el grupo de baricitinib tuvo un total de 26 casos en comparación con el adalimumab que tuvo 7 casos. En la semana 52 hubo 43 casos en el grupo de baricitinib a diferencia del grupo de adalimumab que tuvo 15 casos.

Es importante recalcar que este ECA evaluó a pacientes que habían usado previamente al menos un FARME, sin detallar cuáles fueron los utilizados o si verdaderamente hubo intolerancia o fracaso al tratamiento a estos fármacos. Este es un aspecto que difiere de la población de interés del presente dictamen. Asimismo, el ensayo excluyó a aquellos pacientes que utilizaron FARME biológicos, lo cual también difiere de la población de interés de este dictamen que abarca a pacientes que han fallado a múltiples líneas de tratamiento, incluyendo a anti-TNF y anti-IL-6R. Finalmente, es importante considerar que, aunque este ECA declaró un diseño doble ciego, se pudo hacer un cambio de placebo a baricitinib. Aunque se indica que los pacientes no fueron informados de dicho cambio, los evaluadores si lo estuvieron, lo que compromete el ciego del estudio. Además, este estudio fue financiado por la compañía farmacéutica que produce baricitinib (Eli Lilly and Incyte), que tuvo intervino en el aporte de datos, apoyo en el laboratorio, preparación del manuscrito y soporte en el proceso, lo que puede aumentar el riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados debido a un posible sesgo de patrocinio.

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: 1) La artritis reumatoide es una enfermedad crónica y no curativa; 2) La población de interés del presente dictamen corresponde a una subpoblación reducida de pacientes con artritis reumatoide, caracterizada por presentar falla a múltiples FARME, tanto biológicos como sintéticos dirigidos, lo que limita la evidencia primaria disponible que evalúe de forma directa a la PICO de interés; 3) Las dos GPC incluidas recomiendan el cambio a otro inhibidor JAK u otro FARME tras la falla de un primer inhibidor JAK. No obstante, ambas reconocen la carencia de datos sobre la eficacia y seguridad de utilizar un segundo inhibidor de JAK tras el fallo de otro. Más aun, la evidencia que utilizan para respaldar sus recomendaciones no apoya el uso de baricitinib en la población objetivo del presente dictamen. La guía de EULAR no cita estudios que involucren a baricitinib en este contexto específico, mientras que la guía de Hong Kong emite la recomendación sin proporcionar referencias que sustenten el cambio entre inhibidores de JAK; 4) Las cuatro ETS incluidas recomendaron incluir a baricitinib a su sistema de salud. Sin embargo, en todos los casos baricitinib fue evaluado en un contexto en el que se le posicionaba como segunda o tercera línea, y no se contemplaba la falla previa a un

inhibidor JAK, características ambas propias de la población de este dictamen. Adicionalmente, en todos los casos, baricitinib fue incluido tras considerar un descuento confidencial y en la ETS del Ministerio de Salud de Chile, se concluyó que comparado con adalimumab, el baricitinib resultaba en mayores eventos adversos y representaba un mayor costo; 5) Aunque baricitinib no presenta contraindicaciones absolutas, su uso en pacientes con artritis reumatoide presenta advertencias relevantes de seguridad emitidas por agencias regulatorias como la FDA y DIGEMID, que incluyen mayor tasa de mortalidad por todas las causas, de linfomas y cáncer de pulmón, así como de eventos cardiovasculares mayores en comparación con anti-TNF; 6) En el contexto de EsSalud, el producto farmacéutico adalimumab ha sido aprobado para esta condición y se encuentra disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, por lo que existe una alternativa para esta población. Este esquema se alinea con las sugerencias terapéuticas descritas en las GPC, que en casos de intolerancia o falta de respuesta al tratamiento sugieren cambiar a otro FARME.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de baricitinib en pacientes adultos con diagnóstico de artritis reumatoide activa de moderada a grave por falta de respuesta adecuada o intolerancia a anti-TNF (infliximab y etanercept), anti-CD20 (rituximab), inhibidor-JAK (tofacinib) y anti-IL6R (tocilizumab).

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aletaha, D., & Smolen, J. S. (2018). Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*, 320(13), 1360. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
- Black, R. J., Cross, M., Haile, L. M., Culbreth, G. T., Steinmetz, J. D., Hagins, H., Kopec, J. A., Brooks, P. M., Woolf, A. D., Ong, K. L., Kopansky-Giles, D. R., Dreinhoefer, K. E., Betteridge, N., Aali, A., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abdurehman, A. M., Abedi, A., Abidi, H., ... March, L. M. (2023). Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*, 5(10), e594-e610. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00211-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00211-4)
- Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health. (2019). *Baricitinib*. <https://www.cda-amc.ca/baricitinib>
- Crowson, C. S., Matteson, E. L., Myasoedova, E., Michet, C. J., Ernste, F. C., Warrington, K. J., Davis, J. M., Hunder, G. G., Thernau, T. M., & Gabriel, S. E. (2011). The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis & Rheumatism*, 63(3), 633-639. <https://doi.org/10.1002/art.30155>
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (2021). *Olumiant baricitinib*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2018/EE05942_FT_V01.pdf.pdf
- Dougados, M., Van Der Heijde, D., Chen, Y.-C., Greenwald, M., Drescher, E., Liu, J., Beattie, S., Witt, S., De La Torre, I., Gaich, C., Rooney, T., Schlichting, D., De Bono, S., & Emery, P. (2017). Baricitinib in patients with inadequate response or

- intolerance to conventional synthetic DMARDs: Results from the RA-BUILD study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(1), 88-95. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210094>
- European Medicines Agency. (2021). *Olumiant, INN-baricitinib*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf
- Fleischmann, R., Schiff, M., Van Der Heijde, D., Ramos-Remus, C., Spindler, A., Stanislav, M., Zerbini, C. A. F., Gurbuz, S., Dickson, C., De Bono, S., Schlichting, D., Beattie, S., Kuo, W., Rooney, T., Macias, W., & Takeuchi, T. (2017). Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis & Rheumatology*, 69(3), 506-517. <https://doi.org/10.1002/art.39953>
- Food and Drug Administration. (2022). *Olumiant (baricitinib)*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/207924s007lbl.pdf
- Genovese, M. C., Kremer, J. M., Kartman, C. E., Schlichting, D. E., Xie, L., Carmack, T., Pantojas, C., Sanchez Burson, J., Tony, H.-P., Macias, W. L., Rooney, T. P., & Smolen, J. S. (2018). Response to baricitinib based on prior biologic use in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 57(5), 900-908. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex489>
- Genovese, M. C., Kremer, J., Zamani, O., Ludivico, C., Krogulec, M., Xie, L., Beattie, S. D., Koch, A. E., Cardillo, T. E., Rooney, T. P., Macias, W. L., De Bono, S., Schlichting, D. E., & Smolen, J. S. (2016). Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, 374(13), 1243-1252. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507247>
- Hong Kong Society of Rheumatology, Ho, C. T. K., Mok, C. C., Cheung, T. T., Kwok, K. Y., & Yip, R. M. L. (2019). Management of rheumatoid arthritis: 2019 updated consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *Clinical Rheumatology*, 38(12), 3331-3350. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04761-5>
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2019). *Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo inicial de artritis reumatoide*. https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2019/12/GPC-AR_V.-Ext-Anexos.pdf
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2021a). *Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N.º 021-DETS-IETSI-2021 eficacia y seguridad de tocilizumab para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa con falla o intolerancia al tratamiento con anti-TNF, anti-CD20 y sintético-específico*. https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/09/DICT_021_DETS_2021_compressed.pdf
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2021b). *Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N.º 044-DETS-IETSI-2021 eficacia y seguridad de baricitinib para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa, moderada a severa con falla, intolerancia o contraindicación a dos anti-tnf y un anti-cd20*. <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2022/01/DICT.-044-DETS-2021.pdf>
- Klareskog, L., Rönnelid, J., Saevarsdottir, S., Padyukov, L., & Alfredsson, L. (2020). The importance of differences; On environment and its interactions with genes and immunity in the causation of rheumatoid arthritis. *Journal of Internal Medicine*, 287(5), 514-533. <https://doi.org/10.1111/joim.13058>
- Ministerio de Salud de Chile. (2018). *Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible*. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2025/01/1585870/artritis-reumatoide-refractaria.pdf>
- Mogul, A., Corsi, K., & McAuliffe, L. (2019). Baricitinib: The Second FDA-Approved JAK Inhibitor for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Annals of Pharmacotherapy*,

- 53(9), 947-953. <https://doi.org/10.1177/1060028019839650>
- Nagy, G., Roodenrijs, N. M. T., Welsing, P. M. J., Kedves, M., Hamar, A., Goes, M. C. van der, Kent, A., Bakkers, M., Pchelnikova, P., Blaas, E., Senolt, L., Szekanecz, Z., Choy, E. H., Dougados, M., Jacobs, J. W., Geenen, R., Bijlsma, J. W., Zink, A., Aletaha, D., ... Laar, J. M. van. (2022). EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81(1), 20-33. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220973>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2017). *Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta466/>
- Safiri, S., Kolahi, A. A., Hoy, D., Smith, E., Bettampadi, D., Mansournia, M. A., Almasi-Hashiani, A., Ashrafi-Asgarabad, A., Moradi-Lakeh, M., Qorbani, M., Collins, G., Woolf, A. D., March, L., & Cross, M. (2019). Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(11), 1463-1471. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215920>
- Scottish Medicines Consortium. (2017). *Baricitinib (Olumiant)*. <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/baricitinib-olumiant-fullsubmission-126517/>
- Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 388(10055), 2023-2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
- Smolen, J. S., Landewé, R. B. M., Bergstra, S. A., Kerschbaumer, A., Sepriano, A., Aletaha, D., Caporali, R., Edwards, C. J., Hyrich, K. L., Pope, J. E., De Souza, S., Stamm, T. A., Takeuchi, T., Verschueren, P., Winthrop, K. L., Balsa, A., Bathon, J. M., Buch, M. H., Burmester, G. R., ... Van Der Heijde, D. (2023). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(1), 3-18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>
- Takanashi, S., Kaneko, Y., & Takeuchi, T. (2020). CDAI and DAS28 in the management of rheumatoid arthritis in clinical practice. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(5), 671-674. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216607>
- Taylor, P. C., Keystone, E. C., Van Der Heijde, D., Weinblatt, M. E., Del Carmen Morales, L., Reyes Gonzaga, J., Yakushin, S., Ishii, T., Emoto, K., Beattie, S., Arora, V., Gaich, C., Rooney, T., Schlichting, D., Macias, W. L., De Bono, S., & Tanaka, Y. (2017). Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, 376(7), 652-662. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608345>

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla suplementaria 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 16 de abril de 2025	Resultado
Estrategia	#1 (Arthritis, Rheumatoid[Mesh] OR Rheumatoid Arthrit*[tiab] OR RA[tiab] OR ARA[tiab]) AND (Baricitinib[nm] OR Baricitinib[tiab] OR Olumiant[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	165

Tabla suplementaria 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 16 de abril de 2025	Resultado
Estrategia	#1 MH Arthritis, Rheumatoid	457
	#2 (Rheumatoid NEAR/1 Arthrit*):ti,ab,kw	19339
	#3 RA:ti,ab,kw	15119
	#4 ARA:ti,ab,kw	1720
	#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4	25849
	#6 MH Baricitinib	7
	#7 Baricitinib:ti,ab,kw	774
	#8 Olumiant:ti,ab,kw	42
	#9 #6 OR #7 OR #8	775
	#10 #5 AND #9	422

Tabla suplementaria 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 16 de abril de 2025	Resultado
Estrategia	#1 ((mh:(arthritis, rheumatoid) OR (rheumatoid arthrit*) OR (arthritis reumatoide*) OR (artrite reumatoide)) AND ((baricitinib) OR (olumiant))) AND instance:"lilacsplus"	19