



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 034-DETS-IETSI-2026 EFICACIA Y SEGURIDAD DE BARICITINIB EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA DE MODERADA A GRAVE CON RESPUESTA INADECUADA O INTOLERANCIA A FARMACOS SINTÉTICOS CONVENCIONALES (METOTREXATO, LEFLUNOMIDA, HIDROXICLOROQUINA Y/O AZATIOPRINA), ANTI-TNF (ETANERCEPT, INFlixIMAB Y ADALIMUMAB), ANTI-CD20 (RITUXIMAB), ANTI-IL-6R (TOCILIZUMAB) E INHIBIDOR JAK (TOFACITINIB)

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, 2026



EQUIPO REDACTOR

1. Marco Miguel Soto Barba, gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Jenner Iván Solis Ricra, subgerente de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
3. Juana Gómez Morales, directora de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.

CONSULTOR CLÍNICO

- Victor Roman Pimentel Quiroz, médico especialista en Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el consultor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología sanitaria en evaluación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud–EsSalud.

CITACIÓN

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud. Eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes adultos con diagnóstico de artritis reumatoide activa de moderada a grave con respuesta inadecuada o intolerancia a FARME sintéticos convencionales (metotrexato, leflunomida, hidroxycloquina y azatioprina), anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab), anti-CD20 (rituximab), anti-IL-6R (tocilizumab) e inhibidor JAK (tofacitinib). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 034-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2026.

RESUMEN EJECUTIVO

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 N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante 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 respuesta inadecuada o intolerancia a FARME sintéticos convencionales (metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina y azatioprina), anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab), anti-CD20 (rituximab), anti-IL-6R (tocilizumab) e inhibidor JAK (tofacitinib).

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. Víctor Román Pimentel Quiroz, médico especialista en reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – EsSalud, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico baricitinib no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para la condición de salud de interés. 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. Víctor Román 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 ^(a) con respuesta inadecuada ^(b) o intolerancia a FARME sintéticos convencionales (metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina y/o azatioprina), anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab), anti-CD20 (rituximab), anti-IL-6R (tocilizumab) e inhibidor JAK (tofacitinib)
Intervención	Baricitinib, vía oral ^(c)
Comparador	Mejor tratamiento de soporte ^(d)
Outcome	Eficacia • Supervivencia global • Actividad de la enfermedad^(e) • Funcionalidad^(f) Seguridad • Eventos adversos • Descontinuación por eventos adversos Calidad de vida^(g)

(a) La actividad de la enfermedad se evalúa con el CDAI; y se considera actividad moderada o alta (grave) cuando el puntaje es de 10 puntos o más (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2019).

(b) Se considera respuesta adecuada una mejoría del 50 % o más del CDAI respecto a la evaluación basal (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2019).

(c) La dosis recomendada de baricitinib es 4 mg/día. Se recomienda 2 mg/día para pacientes con mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna, para pacientes de 65 años o más, y para quienes tengan antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. Se puede considerar 4 mg/día en pacientes que no logran un control adecuado con 2 mg/día. En pacientes con control sostenido con 4 mg/día y aptos para reducción progresiva, se debe considerar disminuir a 2 mg/día (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2024).

(d) Tratamiento sintomático: glucocorticoides, AINES y/o analgésicos.

(e) Según CDAI (DMI: menos 12,5 puntos), DAS28-ESR (DMI: menos 1,17 puntos), DAS28-CRP (DMI: menos 1,02 puntos); SDAI (DMI: menos 13,1 puntos), ACR50 (mejoría del 50 % en los síntomas), entre otras.

(f) Según HAQ-DI (DMI: 0,15 puntos).

(g) Calidad de vida específico para la condición: RAQoL (DMI: 1,7 puntos).

Siglas: AINE (antiinflamatorio no esteroideo); CDAI (*Clinical Disease Activity Index*); DAS28 (*Disease Activity Score in 28 joints*); SDAI (*Simplified Disease Activity Index*); ACR50 (*American College of Rheumatology 50% response*); DMI (Diferencia Mínimamente Importante); HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire–Disability Index*); RAQoL (*Rheumatoid Arthritis Quality of Life*); TEV (Tromboembolismo Venoso); MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*); ESR (*Erythrocyte Sedimentation Rate*); CRP (*C-reactive protein*); FÁRMACOS (Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad); JAK (*Janus Kinase*); anti-TNF (anticuerpo anti-factor de necrosis tumoral); anti-IL-6R (anticuerpo anti-receptor de interleucina-6).

II. ASPECTOS GENERALES

La artritis reumatoide (AR) es una poliartritis periférica simétrica e inflamatoria de etiología desconocida que, cuando está activa, destruye las articulaciones por erosión del cartílago y del hueso (Aletaha & Smolen, 2018). Con el tiempo, tanto el compromiso articular como las manifestaciones sistémicas pueden traducirse en consecuencias graves, incluyendo limitación funcional, discapacidad e incluso mortalidad (Smolen et al., 2016). En 2020, se estimó una prevalencia global de 17,6 millones de personas con artritis reumatoide, lo que representa un incremento de 121 % en comparación con 1990, y se observó una mayor prevalencia en mujeres que en varones, con una razón mujer a hombre de 2,45. Asimismo, por grupos etarios, la prevalencia alcanzó su máximo en el grupo de 75 a 79 años, con 828,2 casos por 100 000 habitantes (GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators, 2023). En Latinoamérica andina, en 2020 se estimaron 268 000 casos prevalentes y una tasa de prevalencia estandarizada por edad de 427,8 por 100 000 habitantes. En Perú, la tasa de prevalencia estandarizada por edad fue de 517,8 por 100 000 habitantes en el 2020 (GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators, 2023).

La patogénesis de la AR es compleja y no está completamente esclarecida (Gao et al., 2024; Matteo et al., 2023). Existe una predisposición genética importante, con evidencia para HLA-DRB1 (gen del complejo mayor de histocompatibilidad) y el epítipo compartido, mientras que otros genes aportan en menor magnitud. También participan mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN y la acetilación de histonas. En personas susceptibles, factores ambientales, especialmente el tabaquismo, junto con obesidad, exposiciones inhalatorias, infecciones y alteraciones del microbioma, favorecerían la ruptura de la tolerancia inmunológica, y la producción de autoanticuerpos y citocinas proinflamatorias. Entre los autoanticuerpos, destacan los ACPAs (anticuerpos contra proteínas citrulinadas) y, en particular, los anti-CCP (anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos) por su alta especificidad diagnóstica y su asociación con progresión radiográfica y manifestaciones extraarticulares.

Histológicamente, el *pannus* (tejido sinovial inflamatorio proliferativo) con hiperplasia, neovascularización e infiltrado inflamatorio puede conducir, si no se trata, a daño estructural irreversible, mediado por células efectoras y citocinas como TNF (factor de necrosis tumoral), IL-6 (interleucina 6) e IL-1 (interleucina 1), entre otras.

La AR se manifiesta típicamente como una poliartritis simétrica con afectación bilateral, caracterizada por dolor e inflamación en manos y pies, con mayor frecuencia en las muñecas y en las articulaciones metacarpofalángicas, metatarsfalángicas e interfalángicas proximales, acompañada de rigidez matutina que suele superar los 30 minutos (Aletaha & Smolen, 2018; Matteo et al., 2023). Además del compromiso articular, la AR puede producir manifestaciones extraarticulares en ojos, pulmones, corazón y otros órganos (Smolen et al., 2018). Aunque hoy son menos frecuentes, en cuadros severos pueden presentarse nódulos reumatoideos y vasculitis, mientras que la enfermedad cardiovascular sigue siendo común. La enfermedad pulmonar intersticial se ha reportado con incidencia creciente y, junto con la enfermedad cardiovascular, constituye una de las complicaciones extraarticulares más graves, asociada a baja supervivencia.

Hasta el momento no existen criterios diagnósticos específicos para la AR, por lo que en la práctica clínica los médicos se apoyan en el cumplimiento de los criterios de clasificación propuestos por el *American College of Rheumatology* (ACR) y la *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) en el 2010 (Aletaha et al., 2010). El requisito de entrada es la presencia de al menos una articulación con tumefacción clínica, y para aplicar estos criterios es necesario excluir otras causas de artritis (artritis por cristales, la artritis reactiva y las enfermedades del tejido conectivo). Los criterios diagnósticos de ACR/EULAR 2010 tienen cuatro dominios principales: el número y localización de articulaciones comprometidas (articulaciones grandes frente a pequeñas), alteración serológica con ACPAs o FR (factor reumatoide), elevación de los reactantes de fase aguda¹ y la duración de los síntomas. Al aplicar estos criterios, la clasificación como “AR definida” se basa en la presencia de sinovitis (inflamación de la membrana sinovial) en al menos una articulación, la ausencia de un diagnóstico alternativo que explique mejor la sinovitis y el logro de una puntuación total de al menos 6 (de un máximo de 10) a partir de los puntajes individuales en los cuatro dominios previamente descritos. Sin embargo, en última instancia, la AR es un diagnóstico clínico y no es imprescindible cumplir todos los criterios para considerar el tratamiento. En paralelo, el uso de imágenes es útil para identificar inflamación y daño estructural temprano, especialmente cuando el diagnóstico es incierto (Colebatch et al., 2013). Las radiografías simples que demuestran la presencia de erosiones articulares confirman el diagnóstico de AR, sin embargo, las erosiones son un hallazgo tardío y su ausencia no descarta la enfermedad.

¹ Velocidad de sedimentación globular (VSG) y/o proteína C reactiva (PCR).

Según la guía de práctica clínica del ACR en el 2021 (Fraenkel et al., 2021), el abordaje farmacológico general de la AR se centra en iniciar de forma temprana un FARME² (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad) para prevenir daño articular irreversible, prefiriendo metotrexato (MTX) como opción de primera línea en actividad moderada o alta, mientras que en actividad baja puede considerarse hidroxicloroquina o sulfasalazina según el perfil del paciente. El tratamiento debe ajustarse con una estrategia de tratamiento dirigido a objetivos (*treat to target*) basada en medidas compuestas para alcanzar remisión de la enfermedad o, como meta práctica inicial, baja actividad de la enfermedad, evitando el uso sostenido de glucocorticoides y reservando su uso a la menor dosis y por el menor tiempo posible hasta que el FARME inicie efecto. Si con MTX a dosis optimizada no se logra el objetivo, se recomienda escalar el tratamiento añadiendo o cambiando a un FARMEd o a un FARMEds, y ante falla a estos suele preferirse cambiar a un fármaco de diferente mecanismo de acción. Una vez alcanzado control sostenido por varios meses puede considerarse reducción gradual del tratamiento manteniendo al menos un FARME, y las decisiones deben individualizarse según comorbilidades, riesgo de infecciones y otros escenarios de alto riesgo. Además de los FARME, la mayoría de los pacientes necesitan terapia sintomática con AINEs (antiinflamatorio no esteroideo), glucocorticoides a baja dosis y/o analgésicos, ya sea de manera transitoria mientras el FARME alcanza efecto o de forma prolongada si persisten síntomas pese a un control adecuado, aunque estas medidas no evitan el daño articular estructural ni modifican el pronóstico a largo plazo.

Para evaluar la respuesta al tratamiento en la AR se emplean índices compuestos de actividad y cuestionarios validados que capturan el control inflamatorio, la funcionalidad y la calidad de vida. En este informe, los desenlaces seleccionados a evaluar incluyen sobrevida global, actividad de la enfermedad, funcionalidad, seguridad y calidad de vida. En cuanto a instrumentos, la actividad de la enfermedad se mide con CDAI (*Clinical Disease Activity Index*), SDAI (*Simple Disease Activity Index*) y DAS28 (*Disease Activity Score en 28 articulaciones*) usando ESR³ o CRP⁴. El CDAI suma articulaciones dolorosas, articulaciones tumefactas, evaluación global del paciente y del clínico, sin incluir laboratorio, lo que lo hace útil cuando no se dispone de laboratorio (Aletaha et al., 2005). El DAS28-ESR y DAS28-CRP incluyen el recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, un reactante de fase aguda y la evaluación global del paciente (van der Heijde et al., 1990). El SDAI incorpora los mismos componentes del CDAI y añade PCR

² Los FARME se clasifican en tres tipos y su elección depende de la afectación funcional, el daño articular progresivo, comorbilidades y factores pronósticos:

- FARME sintéticos convencionales (FARMEds): metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina y sulfasalazina.
- FARME biológicos (FARMEd):
 - Anti-TNF: adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol y golimumab.
 - Anti-IL-6R: tocilizumab y sarilumab.
 - Anti-CD20: rituximab.
- FARME sintéticos dirigidos (FARMEds):
 - Inhibidores de JAK (iJAK): baricitinib, tofacitinib, upadacitinib y filgotinib.

³ ESR, término en inglés que se refiere a “velocidad de sedimentación globular”.

⁴ CPR, término en inglés que se refiere a “proteína C reactiva”.

(Smolen et al., 2003). La diferencia mínima importante (DMI)⁵ reportada fue menos 12,5 puntos para CDAI, menos 1,17 puntos para DAS28-ESR, menos 1,02 puntos para DAS28-CRP, y menos 13,1 puntos para SDAI (Ward et al., 2015). Como medida de respuesta clínica, se considera ACR50 (*American College of Rheumatology 50*), que representa una mejoría de 50 % en articulaciones dolorosas y tumefactas más mejoría de 50 % en al menos tres dominios adicionales del conjunto central (Felson et al., 1995). La funcionalidad se evalúa con HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire–Disability Index*), un cuestionario de discapacidad que resume limitaciones en actividades cotidianas, con puntajes más altos indicando mayor discapacidad (Fries et al., 1980). El DMI para HAQ-DI es 0,15 puntos (Marra et al., 2005). En cuanto a la calidad de vida, se evalúa con RAQoL (*Rheumatoid Arthritis Quality of Life*), instrumento específico para AR, donde puntajes más altos reflejan peor calidad de vida (de Jong et al., 1997). El DMI para RAQoL es 1,7 puntos (Marra et al., 2005).

Baricitinib es un inhibidor selectivo y reversible del inhibidor de las cinasas Janus (JAKi, por sus siglas en inglés)⁶ (European Medicines Agency, 2017). Las JAK son enzimas que transducen señales intracelulares desde receptores de la superficie celular para una serie de citoquinas y factores de crecimiento involucrados en la hematopoyesis, inflamación y función inmune. Dentro de la vía de señalización intracelular, las JAK fosforilan y activan transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT, por sus siglas en inglés), lo que activa la expresión genética dentro de la célula. Baricitinib modula estas vías de señalización inhibiendo parcialmente la actividad enzimática de JAK1 y JAK2, reduciendo de este modo la fosforilación y activación de STAT. En el 2017, la *European Medicines Agency* (EMA), aprobó la comercialización de baricitinib para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FARME (European Medicines Agency, 2017). Además, la EMA menciona que baricitinib puede ser utilizado en monoterapia o en combinación con metotrexato. En el 2018, la *Food and Drug Administration* (FDA) brindó autorización de comercialización de baricitinib para el tratamiento de pacientes adultos con AR activa de moderada a severa que han presentado una respuesta inadecuada a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) (Food and Drug Administration, 2018). En adición, la FDA menciona que no se recomienda el uso de baricitinib en combinación con otros inhibidores de JAK, FARMEb, ni con inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina.

En el Perú, baricitinib cuenta con registro sanitario vigente por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) hasta el 2028, para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FARME (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2024). La dosis recomendada en la ficha técnica de la DIGEMID de baricitinib⁷

⁵ El DMI es el cambio o diferencia más pequeña que los pacientes perciben como importante.

⁶ Considerado un FARMEsd.

⁷ DIGEMID menciona en su ficha técnica que baricitinib solo se debe utilizar si no se dispone de alternativas terapéuticas adecuadas en pacientes de 65 años de edad o más, en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (como pacientes fumadores o exfumadores que han fumado durante un largo periodo de tiempo)

es de 4 mg una vez al día (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2024). Una dosis de 2 mg una vez al día es recomendada para pacientes con mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) y neoplasia maligna, para pacientes 65 años o más y para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2024). Se puede considerar una dosis de 4 mg una vez al día para pacientes que no alcanzan un control adecuado de la actividad de la enfermedad con una dosis de 2 mg una vez al día (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2024). Además, la DIGEMID menciona que se debe considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean aptos para una disminución progresiva de la dosis (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2024). Adicionalmente, la DIGEMID refiere que baricitinib puede ser utilizado en monoterapia o en combinación con metotrexato. El detalle de su registro se muestra en la Tabla 2.

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

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

Fuente: consulta de Registro Sanitario de Dispositivos Médicos (DIGEMID) realizada el 4 de febrero del 2026. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos>

Según el sistema SAP de EsSalud (código: 010350238), el costo de la tableta de baricitinib 4 mg en el año 2026 fue de S/ 178.56 (fecha de consulta: 19 de mayo de 2026). En la Tabla 3 se muestran los costos estimados del tratamiento con baricitinib 4 mg por paciente.

Tabla 3. Costos estimados del tratamiento con baricitinib 4 mg

Tratamiento	Precio por Unidad	Dosis recomendada	Costo semestral	Costo anual
OLUMIANT® - Baricitinib 4 mg tableta	S/ 178.56*	4 mg una vez al día (1 tableta/día)	S/ 32,140.80	S/ 65,174.40

* Información obtenida del sistema SAP de EsSalud. Consultado el 19 de mayo de 2026.

y en pacientes con factores de riesgo de neoplasias malignas (por ejemplo, neoplasias malignas actuales o antecedentes de neoplasias malignas).

En EsSalud, los pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave con respuesta inadecuada o intolerancia a FARME sintéticos convencionales (metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina y azatioprina), anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab), anti-CD20 (rituximab), anti-IL-6R (tocilizumab) e inhibidor JAK (tofacitinib) no disponen de tratamiento activo disponible, por lo que el manejo va dirigido al control de los síntomas con glucocorticoides, AINE o analgésicos. Según la especialista solicitante, baricitinib permitiría normalizar los reactantes de fase aguda, alcanzar baja actividad o remisión según CDAI y/o DAS28, y mejorar la funcionalidad evaluada mediante HAQ.

Por lo tanto, el objetivo de este documento fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes adultos con diagnóstico de artritis reumatoide activa de moderada a grave con respuesta inadecuada o intolerancia a FARME sintéticos convencionales (metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina y azatioprina), anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab), anti-CD20 (rituximab), anti-IL-6R (tocilizumab) e inhibidor JAK (tofacitinib).

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes adultos con diagnóstico de artritis reumatoide activa de moderada a grave con respuesta inadecuada o intolerancia a FARME sintéticos convencionales (metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina y azatioprina), anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab), anti-CD20 (rituximab), anti-IL-6R (tocilizumab) e inhibidor JAK (tofacitinib). La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, *Cochrane Library* y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual en Google y dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), la *Guidelines International Network* (GIN), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), el Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), y la *Haute Autorité de Santé* (HAS). Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC en las páginas web de las principales sociedades o instituciones especializadas en el manejo de artritis reumatoide, tales como: la *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR), el *American College of Rheumatology* (ACR), la *Sociedad Española de Reumatología* (SER), la *Pan American League of Associations for Rheumatology* (PANLAR), el *Colegio Mexicano de Reumatología* (CMR) y la Asia-

Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR). Finalmente, se realizó una búsqueda de estudios en curso aún no publicados en las páginas web de *ClinicalTrials.gov* y la *International Clinical Trials Registry Platform*.

Los términos utilizados para la búsqueda bibliográfica, así como los resultados obtenidos se presentan detalladamente en las **Tablas 1 al 3 del material suplementario**.

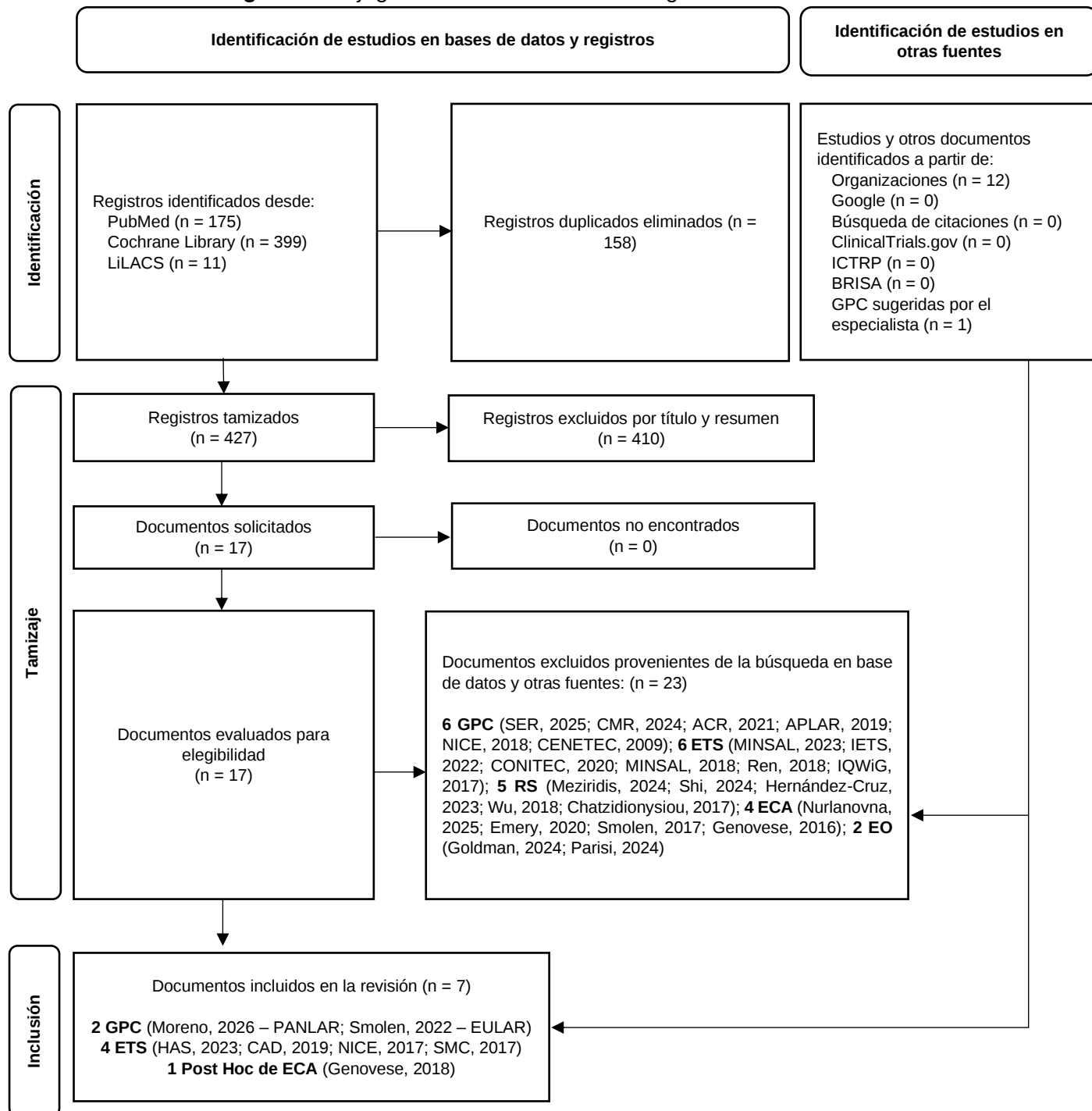
La búsqueda de literatura priorizó GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaran la eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes adultos con diagnóstico de artritis reumatoide activa de moderada a grave con respuesta inadecuada o intolerancia a FARME sintéticos convencionales (metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina y azatioprina), anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab), anti-CD20 (rituximab), anti-IL-6R (tocilizumab) e inhibidor JAK (tofacitinib). En cuanto a las GPC, se priorizaron las GPC que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas. Con respecto a las RS, se prefirieron aquellas que incluían MA de comparaciones directas en lugar de MA en red. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios observacionales, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

En una primera fase, los estudios que resultaron tras la búsqueda fueron seleccionados en base al título y resumen por dos evaluadores de manera independiente a través del aplicativo web Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Ante cualquier conflicto a este nivel, el estudio fue incluido. Posteriormente, un evaluador revisó el texto completo para la selección de los estudios. La secuencia para la selección de estudios se presenta en la **Figura 1**.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizó una versión adaptada por IETSI de los siguientes instrumentos: dominios 3 y 6 del Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II) para GPC, A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) para RS, Risk Of Bias (RoB) de Cochrane para ECA, y Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) para estudios de intervención no aleatorizados. Además, se evaluaron otras 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; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EO: estudio observacional; ACR: *American College of Rheumatology*; APLAR: *Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology*; CAD: *Canada's Drug Agency*; CENETEC: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; CMR: Colegio Mexicano de Reumatología; CONITEC: *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde*; EULAR: *European Alliance of Associations for Rheumatology*; HAS: *Haute Autorité de Santé*; IETS: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; IQWiG: *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*; MINSAL: Ministerio de Salud de Chile; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PANLAR: *Pan American League of Associations for Rheumatology*; SER: Sociedad Española de Reumatología; SMC: *Scottish Medicines Consortium*. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71

La búsqueda bibliográfica se realizó el 5 de febrero de 2026 y se identificaron dos GPC que contenían recomendaciones acerca de la tecnología sanitaria en evaluación para la población objetivo (Moreno et al., 2026; Smolen et al., 2023). Se identificaron cuatro ETS (Haute Autorité de Santé, 2023; Canada's Drug Agency, 2019; National Institute for Health and Care Excellence, 2017; Scottish Medicines Consortium, 2017) que evaluaron la tecnología sanitaria y la población de interés. Además, ante la ausencia de ensayos clínicos específicos para la PICO del presente dictamen, se decidió incluir un análisis post hoc de un ECA que evaluó baricitinib frente a placebo en un subgrupo de pacientes con artritis reumatoide y falla previa a tratamiento con tres o más FARMESb (Genovese et al., 2018). Dicho análisis exploratorio fue preespecificado en el protocolo original del estudio (Eli Lilly and Company, 2012). Los estudios revisados a texto completo y sus motivos de exclusión se presentan en la **Tabla 4 del material suplementario**.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Se evaluaron dos GPC que emitieron recomendaciones sobre el uso de FARMESd luego de falla previa a FARMESb o FARMESd en pacientes con AR (Moreno et al., 2026; Smolen et al., 2023). El grupo encargado de elaborar la GPC de la *Pan American League of Associations for Rheumatology*⁸ (PANLAR) en el 2026, recomienda cambiar a otro FARMESb o FARMESd de un mecanismo de acción diferente (*swapping*) o a otros FARMESb o FARMESd con el mismo mecanismo de acción (*cycling*) en pacientes con artritis reumatoide activa e intolerancia o respuesta incompleta (falla primaria o secundaria) a FARMESb o FARMESd (Moreno et al., 2026). La recomendación emitida por la PANLAR fue fuerte⁹ a favor con un nivel de certeza de evidencia de moderada a alta¹⁰, según el enfoque *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation* (GRADE) empleado por la institución (Moreno et al., 2026). Además, el 94 % del grupo encargado de elaborar la GPC estuvo de acuerdo con la recomendación¹¹ (Moreno et al., 2026).

La GPC de PANLAR cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010) (ver **Tabla 5 del material suplementario**). La GPC PANLAR 2026 se desarrolló mediante un proceso estructurado que incluyó la definición de preguntas clínicas, la realización de búsquedas sistemáticas en diversas fuentes con estrategias descritas en el material suplementario y la aplicación de criterios explícitos para la selección de estudios. La evaluación de la certeza de la evidencia y la formulación de recomendaciones se llevaron a cabo bajo el enfoque GRADE, integrando el balance entre beneficios y riesgos de las intervenciones evaluadas. No obstante, el documento no describe con suficiente detalle el

⁸ Denominada en español como la "Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología".

⁹ APLAR refiere que una recomendación fuerte es aquella para la que el panel tenía alta confianza en que la intervención propuesta equilibra favorablemente los beneficios esperados y los riesgos para la mayoría de los pacientes en la práctica clínica.

¹⁰ APLAR no muestra detalles sobre la definición de nivel de evidencia moderada o alta.

¹¹ PANLAR señala que, para ser incluidas, todas las recomendaciones debían alcanzar al menos un 70 % de acuerdo en la etapa de votación.

procedimiento de actualización de la GPC ni el abordaje de los conflictos de interés durante su elaboración. Para su recomendación, la GPC de PANLAR señala que, en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF, la evidencia disponible respalda el uso de agentes con mecanismos de acción alternativos como rituximab, abatacept, inhibidores de IL-6 o JAKi. En su material suplementario, PANLAR elaboró dos resúmenes de evidencia para sustentar esta recomendación: uno sobre upadacitinib versus placebo y otro sobre baricitinib versus placebo; en ambos JAKi.

En relación con la pregunta de interés del presente dictamen enfocada en baricitinib, PANLAR identificó un ECA doble ciego denominado RA-BEACON que incluyó adultos con AR activa de moderada a grave que no presentaron respuesta a FARMESb o tuvieron efectos adversos inaceptables (Genovese et al., 2016). RA-BEACON evaluó baricitinib 2 mg y 4 mg frente a placebo durante 24 semanas. Se permitió tratamiento concomitante con dosis estables de FARMESc, AINEs, analgésicos, glucocorticoides (10 mg o menos de prednisona o equivalente al día) o una combinación de estos fármacos. La comparación principal fue entre el grupo que recibió baricitinib 4 mg y el grupo placebo, y tuvo como desenlace principal la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta del 20 % según el ACR (ACR20¹²) en la semana 12 (Genovese et al., 2016). PANLAR describe en su resumen de resultados que a la semana 12, si 1000 personas recibieran baricitinib 4 mg en lugar del placebo, 276 más lograrían ACR20 (IC 95 %: 164 a 382), con nivel de certeza de evidencia alta. Sin embargo, PANLAR no estima este efecto en el subgrupo de pacientes con AR activa moderada a grave e historial de fracaso y/o intolerancia a múltiples FARMESb o FARMESd. Por último, PANLAR menciona que existe evidencia insuficiente para establecer si cambiar a un mecanismo de acción diferente es más eficaz que usar otro anti-TNF, en el contexto de fracaso a anti-TNF. Asimismo, sostiene que cuando un paciente es tratado sin éxito con cualquier mecanismo de acción distinto de los anti-TNF, existe escasa evidencia sobre si conviene rotar dentro del mismo mecanismo de acción o cambiar a un mecanismo de acción diferente, o incluso a un anti-TNF.

La GPC elaborada por la *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) en su edición del 2022, recomienda que ante fracaso al tratamiento con FARMESb o un FARMESd debe considerarse el tratamiento con otro FARMESb o un FARMESd (Smolen et al., 2023). En dicha recomendación, la fuerza de la recomendación se consignó como A para FARMESb y D para FARMESd en eficacia, y B para seguridad, mientras que el nivel de evidencia reportado fue 1a para FARMESb y 5 para FARMESd en eficacia, y 1b para seguridad, utilizándose en ambos casos el enfoque del *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*¹³. Además, EULAR menciona que la recomendación contó con un nivel

¹² La respuesta ACR20 se define como una reducción del 20% o más en el número de articulaciones dolorosas y tumefactas, y una mejoría del 20% o más en al menos tres de las siguientes medidas centrales del ACR: la evaluación del dolor por el paciente, la evaluación global de la enfermedad por el médico, la evaluación global de la enfermedad por el paciente, la función física evaluada mediante el HAQ-DI y el nivel de un reactante de fase aguda.

¹³ EULAR utilizó el enfoque propuesto por *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (OCEBM) para determinar la fuerza de la recomendación y el nivel de evidencia (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2009). Según OCEBM, para preguntas de terapia/prevenición el nivel 1a corresponde a una revisión sistemática de ECA, mientras que el nivel 3 (3a–3b) corresponde a

de acuerdo de 9,3 puntos¹⁴. EULAR también menciona que, antes de prescribir un JAKi, deben considerarse factores de riesgo de eventos cardiovasculares, neoplasias y eventos tromboembólicos, como edad de 65 años o más, tabaquismo actual o previo, comorbilidades cardiovasculares (diabetes, obesidad, hipertensión), antecedente de neoplasia y condiciones asociadas a trombosis (infarto o insuficiencia cardiaca, cáncer, trombofilia o antecedentes de trombosis), así como situaciones de mayor riesgo (uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal, cirugía mayor o inmovilización).

La GPC de EULAR no cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010) (ver **Tabla 5 del material suplementario**). La GPC de EULAR llevó a cabo revisiones sistemáticas que emplearon búsquedas estructuradas en múltiples bases de datos con periodos definidos, criterios de elegibilidad claros y evaluación crítica de la evidencia. El proceso de formulación de recomendaciones contó con un grupo de trabajo y un mecanismo explícito de consenso/votación con umbral predefinido (70 % en la primera ronda). Sin embargo, la vinculación entre la evidencia específica y cada recomendación no siempre se presenta de manera detallada y estandarizada en la GPC. Por otro lado, aunque se declara el financiamiento institucional y la existencia de declaraciones de conflictos de interés, la GPC no ofrece detalle operativo sobre el rol exacto del financiador en etapas clave y sobre cómo se gestionaron los conflictos de interés durante la deliberación y formulación de las recomendaciones. Asimismo, la GPC de EULAR señala que contó con revisión externa, pero no detalla el proceso (quiénes participaron como revisores ni de qué manera se incorporaron sus observaciones). Para su recomendación, la EULAR incluyó en su RS (Kerschbaumer et al., 2023) un ECA doble ciego denominado RA-BALANCE (Li et al., 2020) que evaluó baricitinib 4 mg frente a placebo en pacientes con AR activa de moderada a grave y respuesta inadecuada a la terapia con metotrexato. Dado que RA-BALANCE excluyó a pacientes con fracaso previo a FARMEb, sus resultados no son aplicables a la pregunta de interés del presente dictamen. Por otro lado, EULAR señala que aún no se dispone de evidencia suficiente sobre la eficacia y seguridad de utilizar un JAKi tras el fracaso de otro JAKi. Asimismo, EULAR indica que los pacientes con fracaso a múltiples FARMEb/FARMEsd deben considerarse como AR difícil de tratar.

Se evaluaron cuatro ETS para este informe (Haute Autorité de Santé, 2023; Canada's Drug Agency, 2019; National Institute for Health and Care Excellence, 2017; Scottish Medicines Consortium, 2017). La ETS elaborada por la *Haute Autorité de Santé* (HAS) de Francia en 2023 restringe el reembolso de baricitinib para adultos con AR activa moderada a severa únicamente cuando existe respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FARME, incluyendo al menos un anti-TNF. Para el resto de las situaciones

evidencia proveniente de estudios de casos y controles (ya sea una revisión sistemática de estos estudios o un estudio individual); en cuanto a los grados de recomendación, A se asigna cuando existe evidencia consistente de nivel 1, y D cuando la recomendación se basa en evidencia de nivel 5 o en evidencia inconsistente o inconclusa (incluso si proviene de niveles superiores).

¹⁴ EULAR señala que el nivel de acuerdo para cada recomendación se obtuvo mediante votación anonimizada del panel usando una escala de 0 a 10, donde 0 indica ausencia de acuerdo y 10 acuerdo total.

cubiertas por la indicación de autorización de comercialización¹⁵, la HAS emite una opinión desfavorable (Haute Autorité de Santé, 2023). En cuanto a su lugar en la estrategia de manejo de la AR, la HAS recomienda reservar los JAKi como tercera línea o posteriores (post anti-TNF), debido a la ausencia de superioridad demostrada frente a anti-TNF en segunda línea y a un mayor riesgo de eventos adversos frente a anti-TNF (eventos cardiovasculares mayores, cáncer, tromboembolismo venoso, infecciones graves y muertes). Además, HAS enfatiza que en pacientes con alto riesgo (65 años o más, antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular o factores de riesgo de tumor maligno) los anti-JAK deberían usarse solo si no existe una alternativa terapéutica apropiada. Finalmente, la HAS concluye un ASMR V¹⁶, es decir, que baricitinib no aporta una mejora adicional del beneficio clínico frente a las alternativas disponibles en el manejo de la AR, y solicita nueva evidencia clínica para precisar mejor su lugar de uso en la práctica.

En el informe de HAS, la información fue aportada por el laboratorio Eli Lilly y la evaluación fue realizada por la *Commission de la Transparence* (CT) de HAS, en el marco de una reevaluación solicitada por la propia CT del informe original que evaluó baricitinib para pacientes con AR en el 2017 (Haute Autorité de Santé, 2017). En el informe de HAS, para el escenario de falla previa a FARMEb, se describió el ECA RA-BEACON, descrito anteriormente. La HAS reportó que, a la semana 12 la respuesta ACR20 fue mayor con baricitinib 2 mg y 4 mg frente a placebo (48,9 % y 55,4 % vs. 27,3 %; $p \leq 0,001$), con mejorías también en HAQ-DI y DAS28-CRP versus placebo; sin embargo, no se evidenció superioridad frente a placebo en la remisión por SDAI igual o menor a 3,3. En relación con su seguridad, HAS sostiene que en RA-BEACON se reportó que 87,1 % de los pacientes completó 24 semanas y que los retiros de tratamiento fueron 19 con baricitinib 4 mg, 17 con 2 mg y 32 con placebo. La aparición de eventos adversos motivó 10 retiros de tratamiento con 4 mg, 7 con 2 mg y 7 con placebo, mientras que la falta de eficacia motivó 4, 4 y 16 retiros de tratamiento, respectivamente. Asimismo, en su síntesis de tolerancia a 24 semanas (6 estudios, incluyendo RA-BEACON), HAS indicó una mayor proporción de pacientes con uno o más eventos adversos tras recibir baricitinib 4 mg vs. placebo (69,7 % vs. 61,6 %), destacando como eventos frecuentes a las infecciones respiratorias altas (44,7 % vs. 39,4 %), al aumento de LDL-colesterol $\geq 3,36$ mmol/L (44,1 % vs. 15 %), las náuseas (7,8 % vs. 5,1 %) y el herpes zóster (4,3 % vs. 1 %). Además, HAS evidenció un evento adverso que condujo a interrupción temporal (27,1 % vs. 23 %).

Adicionalmente, HAS explica que su recomendación proviene de una reevaluación de clase de los JAKi en AR (incluyendo baricitinib), en la que no vuelve a detallar toda la evidencia ya valorada previamente (Haute Autorité de Santé, 2017), sino que integra

¹⁵ Para HAS 2023, la “indicación de autorización de comercialización” es el uso aprobado por la autoridad reguladora para vender el medicamento; esta puede ser más amplia que la indicación reembolsable, ya que HAS puede restringir el reembolso a solo algunos subgrupos.

¹⁶ La *Haute Autorité de Santé* (HAS) de Francia clasifica la mejora del servicio médico aportado (*Amélioration du Service Médical Rendu*, ASMR) en cinco niveles: ASMR I (mejora mayor), ASMR II (mejora importante), ASMR III (mejora moderada), ASMR IV (mejora menor) y ASMR V (ausencia de mejora demostrada).

nueva información y, sobre todo, las conclusiones regulatorias más recientes. En particular, HAS sustenta el restringir el lugar terapéutico de los JAKi en dos argumentos: primero, la ausencia de superioridad demostrada frente a anti-TNF en segunda línea, con la salvedad de que baricitinib muestra un tamaño de efecto modesto; y segundo, un exceso de riesgo frente a anti-TNF identificado en la reevaluación. Por ello, HAS 2023 concluye que los JAKi deben reservarse a tercera línea o posteriores, es decir, solo en adultos con AR activa moderada a grave con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FARME, incluyendo al menos un anti-TNF, y enfatiza que en pacientes con alto riesgo deberían usarse únicamente si no existe una alternativa terapéutica apropiada. En cuanto a la evidencia considerada en esta reevaluación, HAS menciona como nueva fuente de eficacia resultados de RA-BEYOND¹⁷ a 240 semanas, mientras que para seguridad se apoya principalmente en el informe del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia¹⁸ y en fuentes regulatorias sanitarias. Por último, en los informes de HAS no fue posible identificar una evaluación de costo-efectividad, ya que ambos documentos se centran en la valoración de evidencia clínica y en condiciones de reembolso.

La ETS elaborada por la *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC) en el 2019 recomienda que baricitinib 2 mg sea reembolsado para su uso en combinación con MTX para el tratamiento de pacientes adultos con AR de moderada a grave que han respondido de manera inadecuada a uno o más FARME, siempre que se cumplan las condiciones de reembolso¹⁹ (Canada's Drug Agency, 2019).

La evidencia utilizada en la ETS de CDA-AMC provino de un informe enviado por el fabricante Eli Lilly Canada Inc., y fue revisada por CDA-AMC (evaluación clínica y farmacoeconómica) para su posterior deliberación por el *Canadian Drug Expert Committee* (CDEC). Para sustentar esta recomendación, la CDA-AMC consideró los resultados de dos ECA doble ciego y controlados (RA-BEACON y RA-BUILD) (Genovese et al., 2016; Dougados et al., 2017); sin embargo, dado que RA-BUILD excluyó a pacientes con fracaso previo a FARMEb, sus resultados no son directamente aplicables a nuestra pregunta de interés. La CDA-AMC encontró que el porcentaje de pacientes que alcanzó ACR20 en la semana 12 fue significativamente mayor en quienes

¹⁷ RA-BEYOND (NCT01885078) es un estudio fase 3, multicéntrico, de extensión a largo plazo diseñado para evaluar principalmente la seguridad y tolerabilidad de baricitinib a largo plazo en pacientes con artritis reumatoide que completaron un estudio previo fase 2 o 3 con baricitinib.

¹⁸ El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia es un comité de la EMA encargado de evaluar la seguridad de los medicamentos y recomendar medidas para minimizar riesgos.

¹⁹ Primer criterio (inicio de tratamiento): baricitinib puede considerarse en pacientes adultos con AR activa moderada a grave que reciben dosis estables de FARME y que han presentado respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FARME; además, señala que baricitinib debe utilizarse solo en combinación con MTX (solo o junto con otros FARMEsc) y que no debe combinarse con otros FARMEb, incluidos los JAKi. Segundo criterio (descontinuación de tratamiento): CDA-AMC refiere que el tratamiento debe suspenderse si no hay respuesta a las 12 semanas, definiendo respuesta como alcanzar al menos una mejoría ACR20 para la semana 12. Tercer criterio (condiciones de prescripción): el paciente debe estar bajo el cuidado de un reumatólogo y que la dosis diaria de baricitinib no debe exceder 2 mg. Cuarto criterio (precio): el costo del tratamiento con baricitinib para el plan farmacológico debe resultar en ahorros en comparación con el costo del tratamiento con la alternativa FARMEb de menor costo.

recibieron baricitinib 2 mg en comparación con placebo: RA-BEACON²⁰ (48,9 % vs. 27,3 %; *odds ratio* [OR]: 2,7; IC 95 %: 1,7 a 4,2). Se mostraron resultados similares con ACR50 entre los participantes que recibieron baricitinib 2 mg en comparación con placebo: RA-BEACON (20,1 % vs. 8,0 %; OR: 3,0; IC 95 %: 1,6 a 5,9). El análisis por subgrupo del RA-BEACON mostró mayor proporción de pacientes que alcanzaron ACR20 a las 12 semanas tanto en quienes presentaban falta previa de eficacia a anti-TNF (49,1 % baricitinib 2 mg vs. 27,1 % placebo) como en aquellos con eventos adversos previos con anti-TNF (45,5 % baricitinib 2 mg vs. 25,0 % placebo). Además, en pacientes con AR con falla previa a tres o más FARMESb, baricitinib 2 mg presentó mayor *odds* de ACR20 que el placebo (OR: 4,19; IC 95 %: 1,50 a 11,73). En relación con los desenlaces de seguridad de RA-BEACON, el 71 % de los pacientes con baricitinib 2 mg y el 64 % de los pacientes con placebo presentaron un evento adverso. Se reportaron infecciones en 44 % de los pacientes con baricitinib 2 mg y 31 % con placebo, e infecciones graves en 3 % en ambos grupos. El evento adverso más común fue la infección del tracto respiratorio superior, que ocurrió en 9 % de los pacientes con baricitinib 2 mg y 5 % con placebo. Se reportaron eventos adversos graves en 7 % de los pacientes con baricitinib y 9 % con placebo. El herpes zóster como evento adverso grave ocurrió en 1 % de los pacientes en cada grupo. Otros daños relevantes incluyeron neoplasias, eventos trombóticos, dislipidemia y elevación de enzimas hepáticas, aunque con pocos eventos y sin diferencias claras entre grupos. No se registraron perforaciones gastrointestinales. En cuanto a la discontinuación por eventos adversos, el 4 % de los pacientes se retiraron tanto en el grupo de baricitinib 2 mg como en el de placebo.

Para su evaluación económica, la CDA-AMC menciona que baricitinib se comercializa en tabletas de 2 mg y, al precio presentado de CAD 47,92²¹ por tableta, su costo anual es de CAD 17 490²². La CDA-AMC concluyó que en pacientes con respuesta inadecuada a FARMESc, una reducción de precio del 35 % resulta en una razón de costo-utilidad incremental (RCUI) de CAD 130 998²³ por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado para baricitinib en comparación con la estrategia terapéutica más eficiente; además, que se requiere una reducción de precio de más de 40 % para que baricitinib alcance una RCUI menor a CAD 50 000²⁴ por AVAC frente a dicha estrategia. En pacientes con respuesta inadecuada a FARMESb, una reducción de precio del 15 % produce un RCUI de CAD 34 890²⁵ por AVAC ganado para baricitinib en comparación con la estrategia terapéutica más eficiente. Por último, la CDA-AMC sostiene que, aunque puede haber diferencias entre baricitinib y otros FARMESb para algunos desenlaces de respuesta del ACR y de EULAR, concluyen que según los resultados del

²⁰ En RA-BEACON, los OR y sus IC 95 % se estimaron mediante regresión logística ajustada por región, antecedente de uso de FARMESb (menos de tres, tres o más) y grupo de tratamiento.

²¹ CAD 47,92 es equivalente a S/ 117,57. Este cálculo se realizó utilizando el tipo de cambio del 17 de febrero del 2026 reportado por el Banco Central de Reserva del Perú (BCRP), en el cual 1 dólar canadiense (CAD) equivale a S/ 2,453.

²² CAD 17 490 es equivalente a S/ 42,910,63.

²³ CAD 130 998 es equivalente a S/ 321,395,47.

²⁴ CAD 50 000 es equivalente a S/ 122,671,90.

²⁵ CAD 34 890 es equivalente a S/ 85,600,45.

metaanálisis en red presentado por el fabricante y otros publicados, los efectos de baricitinib probablemente sean similares a los de los FARMEb existentes.

La ETS elaborada por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido en el 2017 recomienda baricitinib²⁶ en combinación con metotrexato como una opción para tratar la AR activa en adultos cuya enfermedad ha respondido de forma inadecuada a otros FARME, o que no pueden recibirlos, incluidos al menos un FARMEb, solo si: la enfermedad es grave (definida por un DAS28²⁷ mayor de 5,1²⁸), y no pueden recibir rituximab, y la compañía farmacéutica proporciona baricitinib con el descuento acordado en el esquema de acceso del paciente (National Institute for Health and Care Excellence, 2017). NICE menciona que baricitinib puede usarse como monoterapia en personas que no pueden tomar metotrexato porque está contraindicado o por intolerancia. Además, NICE refiere que se debe continuar el tratamiento solo si hay una respuesta moderada medida mediante los criterios de la EULAR²⁹ a los 6 meses de iniciar la terapia, caso contrario el tratamiento deberá ser suspendido.

La evidencia utilizada en la ETS fue enviada por la compañía farmacéutica Eli Lilly, y revisada por la *School of Health and Related Research* (SchARR), para su posterior evaluación por NICE. Para nuestra pregunta de interés, NICE consideró el ECA RA-BEACON, previamente mencionado. Sin embargo, NICE describió al grupo intervención como baricitinib más FARMEsc³⁰ (brazo de baricitinib) y al grupo control como FARMEsc (brazo de placebo). A las 12 semanas, NICE refiere que baricitinib 4 mg en combinación con FARMEsc incrementó de manera significativa la proporción de pacientes que alcanzaron ACR20 (OR: 3,4; IC 95 %: 2,2 a 5,4) y una respuesta EULAR moderada o buena frente a FARMEsc (OR: 3,6; IC 95 %: 2,3 a 5,7). NICE también observó beneficios con baricitinib 2 mg más FARMEsc respecto a FARMEsc, tanto para ACR20 (OR: 2,7; IC 95 %: 1,7 a 4,2) como para respuesta EULAR moderada o buena (OR: 2,7; IC 95 %: 1,8 a 4,2). En conjunto, NICE concluyó que, administrado junto con FARMEsc, baricitinib en ambas dosis es más eficaz que los FARMEsc en monoterapia en este grupo de pacientes. En relación con su perfil de seguridad, NICE señala que en los que los pacientes que habían recibido previamente FARMEsc o FARMEb, el perfil de seguridad de baricitinib fue similar al de los FARMEsc. Debido a que no existen ECA que comparen baricitinib con otros FARMEb, la compañía realizó una comparación

²⁶ NICE indica que la dosis recomendada de baricitinib es 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes de 75 años o más y puede ser apropiada para pacientes con antecedente de infecciones crónicas o recurrentes. Una dosis de 2 mg una vez al día también puede considerarse en pacientes que hayan logrado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y sean elegibles para una reducción de dosis.

²⁷ NICE recomienda que al utilizar el DAS28, los profesionales de la salud deben tener en cuenta cualquier discapacidad física, psicológica, sensorial o del aprendizaje, o dificultades de comunicación que puedan afectar las respuestas al DAS28, y realizar los ajustes que consideren apropiados.

²⁸ Un puntaje DAS28 mayor de 5,1 corresponde a AR con actividad severa.

²⁹ NICE se refiere a los criterios de respuesta EULAR basados en DAS28, que combinan el cambio del DAS28 (Δ DAS28) y el DAS28 final: respuesta buena si Δ DAS28 > 1,2 y DAS28 final $\leq$ 3,2; respuesta moderada si (i) Δ DAS28 > 0,6 y $\leq$ 1,2 con DAS28 final $\leq$ 5,1, o (ii) Δ DAS28 > 1,2 con DAS28 final > 3,2 y $\leq$ 5,1; y sin respuesta si Δ DAS28 $\leq$ 0,6 o si, pese a la mejoría, el DAS28 final > 5,1.

³⁰ En el ECA de RA-BEACON se permitió tratamiento concomitante con dosis estables de FARMEsc, AINEs, analgésicos, glucocorticoides, o una combinación de estos fármacos.

indirecta con un metaanálisis en red. Este mostró que baricitinib funciona tan bien como la mayoría de los FARMES que NICE ya ha recomendado para esta indicación.

NICE, a partir de su análisis de costo-efectividad, concluye que baricitinib no es costo-efectivo para AR moderada tras FARMES; en cambio, sí lo es para AR activa severa después de FARMES. Asimismo, tras fracaso a FARMES, NICE señala que baricitinib no es costo-efectivo para enfermedad severa cuando rituximab es una opción terapéutica, pero sí lo es cuando rituximab no constituye una alternativa de tratamiento. En relación con este último, el análisis pareado mostró que baricitinib más FARMES fue dominado por golimumab más FARMES. Frente al resto de comparadores, las razones de costo-efectividad incremental (RCEI) variaron ampliamente entre GBP 16 201³¹ y GBP 484 782³² por AVAC ganado. En el análisis incremental completo, baricitinib más FARMES dominó o fue dominado extendidamente por todos los comparadores, excepto certolizumab pegol más FARMES, que presentó un RCEI de GBP 16 201 por AVAC ganado; además, los RCEI de etanercept biosimilar más FARMES versus baricitinib más FARMES y de adalimumab más FARMES versus baricitinib más FARMES fueron menores a GBP 30 000³³ por AVAC ganado. Considerando los esquemas confidenciales de acceso (PAS, por sus siglas en inglés)³⁴ y el reanálisis de la SchARR con precios comparadores confidenciales, NICE concluyó en recomendar baricitinib más FARMES como una opción costo-efectiva para el *National Health Service* (NHS) en este subgrupo. Además, el NICE señaló que, aunque la autorización de baricitinib incluye su uso en monoterapia, Eli Lilly no presentó un análisis económico para baricitinib solo en pacientes que no pueden recibir MTX, y existe incertidumbre sobre su efectividad en quienes han fallado a FARMES y FARMES. Aun así, NICE consideró que la monoterapia ofrece una eficacia clínica similar a baricitinib más FARMES y concluyó que las recomendaciones para la combinación también aplican a baricitinib solo.

La ETS elaborada por el *Scottish Medicines Consortium* (SMC) de Escocia en el 2017 aceptó baricitinib con uso restringido para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos que han respondido de manera inadecuada a, o que son intolerantes a, uno o más FARMES (Scottish Medicines Consortium, 2017). Además, el SMC sostiene que baricitinib puede usarse como monoterapia o en combinación con metotrexato. En esta ETS, el SMC precisó que la restricción aplica a pacientes con AR severa (definida por un DAS28 mayor a 5,1 puntos) tras fracaso a terapia intensiva con combinación FARMES; y, tras fracaso a un anti-TNF, en pacientes con AR severa que no son elegibles para rituximab. Esta recomendación consideró un PAS que mejoró la costo-efectividad y está condicionada a su disponibilidad continua en Escocia (o a un precio de lista equivalente o menor).

³¹ GBP 16 201 92 es equivalente a S/ 73,513.07. Este cálculo se realizó utilizando el tipo de cambio del 17 de febrero del 2026 reportado por el Banco Central de Reserva del Perú (BCRP), en el cual 1 libra esterlina (GBP) equivale a 4.538 soles.

³² GBP 484 782 es equivalente a S/ 2,199,729.35.

³³ GBP 30 000 es equivalente a S/ 136,126.92.

³⁴ NICE señala que el *patient access scheme* (PAS) de baricitinib consiste en un descuento aplicado al precio de lista en el punto de compra o facturación. El porcentaje de descuento es confidencial por razones comerciales.

En la ETS del SMC, la evidencia fue presentada por la compañía solicitante Eli Lilly y su revisión fue realizada por el propio SMC. Para sustentar su recomendación, el SMC consideró los resultados de tres ECA doble ciego y controlados (RA-BEAM, RA-BUILD y RA-BEACON) (Genovese et al., 2016; Dougados et al., 2017; Taylor et al., 2017); sin embargo, dado que RA-BEAM y RA-BUILD excluyeron a pacientes con fracaso previo a FARMEb, sus resultados no son directamente aplicables a nuestra pregunta de interés. SMC refiere que en todos los ECA, la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta ACR20³⁵ a la semana 12 fue significativamente mayor con baricitinib (ambas dosis) en comparación con placebo (RA-BEACON: baricitinib 4 mg, 2 mg y placebo; 55 %, 49 %, 27 % respectivamente). También observaron mejoras significativas con baricitinib (ambas dosis), en comparación con placebo, para los desenlaces secundarios ACR50 (RA-BEACON: 28 %, 20 % y 8 %, respectivamente) y ACR70 (RA-BEACON: 11 %, 13 % y 2 %, respectivamente), y para baja actividad de la enfermedad (DAS28-CPR^{36,37} y DAS28-ESR, definida como igual a menor a 3,2 puntos) (RA-BEACON, baja actividad según DAS28-ESR: 12 %, 13 % y 4 %, respectivamente). Sin embargo, SMC menciona que en RA-BEACON no se realizó evaluación radiográfica del daño articular, por lo que no existe evidencia de un efecto de baricitinib sobre la progresión del daño articular en pacientes con falla previa a FARMEb. En relación con su seguridad, el SMC observó hasta las 24 semanas o el rescate, mayor proporción de infecciones con baricitinib 4 mg versus placebo (36 % vs. 28 %), aunque las infecciones graves fueron similares (1,5 % vs. 1,6 %). Las infecciones más frecuentes incluyeron infecciones respiratorias altas, herpes zóster y herpes simple. Además, SMC reportó que baricitinib incrementa la lipoproteína de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y la lipoproteína de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés), sin cambio en la razón LDL/HDL; y se describen aumentos de peso y circunferencia de cintura. Asimismo, SMC evidenció un aumento de anemia con baricitinib 4 mg, por lo que sugiere monitorizar hemoglobina. También SMC señaló una asociación con elevación de enzimas hepáticas, aumento de creatinina sérica y aumento de creatina fosfoquinasa sin correlato clínico claro de daño muscular. Finalmente, el SMC mencionó que el resumen de las características del medicamento aconseja vigilancia por posible aumento del riesgo de neoplasias (incluido linfoma) en pacientes con AR que reciben inmunomoduladores.

En su sección de análisis económico, el SMC describe que la compañía presentó un análisis de minimización de costos para baricitinib con metotrexato en dos escenarios de AR severa: tras fracaso a FARMEsc y tras fracaso a un anti-TNF en pacientes no elegibles para rituximab, comparándolo con varios FARMEb (horizontes de 2, 5 y 10

³⁵ SMC sostiene que la EMA señaló que ACR20 es un objetivo bajo considerando la eficacia de los FARME disponibles, podría no ser lo suficientemente sensible para detectar un efecto por las altas tasas de respuesta con placebo y, además, un cambio de 20 % podría representar una diferencia absoluta pequeña en pacientes con AR al menos moderada a grave. Por ello, los desenlaces de baja actividad y remisión se consideraron de mayor relevancia clínica.

³⁶ SMC sostiene que la EMA recomienda que, para FARME como baricitinib que impactan reactantes de fase aguda (por ejemplo, CPR), los resultados con DAS28-CPR podrían sobreestimar la respuesta clínica y podría existir inflamación articular residual "silente" pese a una PCR baja. Por ello se consideraron SDAI y CDAI, menos influenciados por PCR.

³⁷ SMC no se presentan los estimados numéricos o porcentajes específicos para DAS28-CRP.

años). Además, presentó análisis de costo-utilidad para AR moderada tras fracaso a FARMES versus la mejor atención de soporte (horizonte 45 años) y otro para pacientes con respuesta insuficiente a anti-TNF elegibles para rituximab (aunque la empresa no esperaba su uso en ese escenario). No obstante, no presentó un análisis para el uso de baricitinib como monoterapia. Estos modelos se basaron en un metaanálisis en red y el SMC señaló limitaciones importantes (supuestos por severidad y sensibilidad a la progresión del HAQ), indicando que baricitinib no sería considerado costo-efectivo bajo estándares convencionales en AR moderada y cuando rituximab es una opción. No obstante, el SMC finalmente acepta baricitinib con uso restringido en escenarios de AR severa y destaca que la decisión considera un PAS evaluado como implementable. Aunque dichos acuerdos sí fueron considerados en la toma de decisiones, no se reportaron en el informe revisado por confidencialidad comercial.

Se evaluó un análisis post hoc del ECA RA-BEACON (Genovese et al., 2018), el cual tuvo por objetivo evaluar cómo las características basales, incluida la exposición previa a FARMEb, el último FARMEb utilizado, el número y tipo de FARMEb recibidos previamente, así como las características demográficas y clínicas al inicio, se asocian con la eficacia y la seguridad de baricitinib en pacientes con AR con falla previa a FARMEb. El estudio primario, RA-BEACON, fue un ECA fase tres, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 24 semanas de duración, realizado en 178 centros de 24 países³⁸ (Genovese et al., 2016). RA-BEACON fue registrado en *ClinicalTrials.gov* (NCT01721044) y financiado por la industria farmacéutica. El enrolamiento se realizó entre enero de 2013 y marzo de 2014, y el estudio se completó en septiembre de 2014.

Se incluyeron adultos de 18 años o más con AR moderada a severa activa, definida por seis o más articulaciones dolorosas (de 68 evaluadas), seis o más articulaciones tumefactas (de 66 evaluadas) y proteína C reactiva sérica de 3 mg/L o más. Asimismo, los participantes debían haber recibido previamente uno o más anti-TNF y haber discontinuado el tratamiento por respuesta insuficiente tras tres meses o más o por eventos adversos inaceptables. Se permitió la participación de pacientes con uso previo de otros FARMEb, siempre que estos se hubieran suspendido cuatro semanas o más antes de la aleatorización (seis meses o más para rituximab). Al ingreso, los participantes debían estar en tratamiento con uno o más FARMES por al menos 12 semanas con dosis estable por 8 semanas; y se permitió además el uso de AINEs, analgésicos y glucocorticoides igual o menor a 10 mg/día de prednisona o equivalente. Se excluyeron pacientes con alteraciones laboratoriales seleccionadas³⁹ o infección

³⁸ Los países en donde se realizó RA-BEACON fueron: Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Canadá, Croacia, Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, India, Israel, Italia, Japón, República de Corea, México, Países Bajos, Polonia, Puerto Rico, España, Suiza, Turquía, Reino Unido y Estados Unidos.

³⁹ En RA-BEACON, las alteraciones laboratoriales seleccionadas se refiere a anomalías predefinidas en pruebas de laboratorio del tamizaje que impedían la aleatorización, en particular: AST o ALT mayor que 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN); bilirrubina total igual o mayor que 1,5 veces el LSN; hemoglobina menor que 10,0 g/dL; recuento total de leucocitos menor que 2500 células/ μ L; neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos menor que 1200 células/ μ L); linfopenia (linfocitos menor que 750 células/ μ L); trombocitopenia (plaquetas menor que 100 000/ μ L); o tasa de filtración glomerular estimada menor que 40 mL/min/1,73 m². Adicionalmente, cualquier valor del tamizaje fuera del rango de referencia (incluyendo TSH) que, a juicio del

clínicamente significativa reciente⁴⁰. Asimismo, se excluyó a los pacientes con tratamiento previo con algún JAKi oral. Los pacientes con evidencia de tuberculosis latente podían ingresar si el tratamiento apropiado se había iniciado igual o mayor a cuatro semanas antes de la aleatorización.

En el ECA RA-BEACON (Genovese et al., 2016) se aleatorizaron a los participantes a recibir baricitinib 2 mg/día vía oral (VO), baricitinib 4 mg/día VO o placebo (1:1:1), además de las terapias de base que ya recibían al enrolamiento. Los pacientes que no alcanzaron al menos una mejora del 20 % en los recuentos de articulaciones dolorosas y tumefactas respecto al basal, evaluada en las semanas 14 y 16, recibieron terapia de rescate con baricitinib 4 mg/día a partir de la semana 16; posteriormente, la terapia de rescate podía indicarse a criterio del investigador según los recuentos articulares. Los pacientes con tasa de filtración glomerular estimada entre 40 y 60 mL/min/1,73 m² recibieron 2 mg aun si fueron asignados a 4 mg (manteniendo el cegamiento), y el análisis se realizó según el grupo asignado. Al completar el estudio, los participantes podían ingresar a una extensión a largo plazo (RA-BEYOND) o acudir a una visita de seguimiento aproximadamente 28 días después de finalizar el periodo de tratamiento.

Los autores del ECA RA-BEACON (Genovese et al., 2016) tamizaron 959 pacientes y aleatorizaron 527, asignándolos a baricitinib 4 mg (n = 177), baricitinib 2 mg (n = 174) o placebo (n = 176). Durante el estudio, recibieron terapia de rescate 19 % en baricitinib 4 mg, 22 % en baricitinib 2 mg y 32 % en placebo; la discontinuación del estudio fue 11 %, 10 % y 18 %, respectivamente. En la línea base, la edad media y su desviación estándar fue 56 ± 11 años en baricitinib 4 mg, 55 ± 11 años en baricitinib 2 mg y 56 ± 11 años en placebo, y fueron mujeres 84 %, 79 % y 82 %, respectivamente. La duración de AR fue 14 ± 9 años en baricitinib 4 mg, 14 ± 8 años en baricitinib 2 mg y 14 ± 10 años en placebo. En relación con el nivel de actividad de la enfermedad al ingreso, el recuento de articulaciones tumefactas (66 articulaciones examinadas) fue 16 ± 9, 19 ± 12 y 17 ± 11; el recuento de articulaciones dolorosas (68 articulaciones examinadas) fue 28 ± 16, 31 ± 16 y 28 ± 16; el HAQ-DI fue 1,74 ± 0,59, 1,71 ± 0,55 y 1,78 ± 0,57; el DAS28-CRP fue 5,9 ± 1,0, 6,0 ± 0,9 y 5,9 ± 0,9; el DAS28-ESR fue 6,6 ± 1,1 en baricitinib 4 mg, 6,7 ± 1,0 en baricitinib 2 mg y 6,6 ± 0,9 en placebo; y el SDAI fue 42 ± 14, 45 ± 14 y 43 ± 14, respectivamente.

Al inicio del ECA (Genovese et al., 2016), el uso concomitante de glucocorticoides se reportó en 54 % con baricitinib 4 mg, 53 % con baricitinib 2 mg y 66 % con placebo. El uso concomitante de metotrexato fue 85%, 81% y 81%, respectivamente. En cuanto al número de FARMESc concomitantes, el uso de al menos uno se registró en 85 %, 90 % y 91 %, respectivamente. Respecto a tratamientos previos, el número total de pacientes que habían sido tratados previamente con un FARMEb, dos FARMEb o tres o más FARMEb fue 42 %, 30 % y 27 %, respectivamente. En cada brazo, el número previo de

investigador, implicara un riesgo inaceptable también podía excluir al paciente. Estos exámenes podían repetirse una vez dentro de las 2 semanas y aceptarse si el resultado repetido cumplía los criterios de elegibilidad.

⁴⁰ Dentro de los 30 días previos al ingreso al estudio.

FARMEb fue con un FARMEb en 40 %, 40 % y 46 %; con dos FARMEb en 33 %, 32 % y 27 %; y con tres o más FARMEb en 25 %, 29 % y 27 % en baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg y placebo, respectivamente. Casi todos los participantes habían recibido previamente algún FARMEb tipo anti-TNF⁴¹: 98 % en baricitinib 4 mg, 100 % en baricitinib 2 mg y 98 % en placebo. Asimismo, una proporción relevante había recibido FARMEb tipo no anti-TNF⁴²: 38 % en baricitinib 4 mg, 40 % en baricitinib 2 mg y 35 % en placebo. El uso previo de fármacos no aprobados se reportó en 9 %, 8 % y 11 %, respectivamente. En cuanto al último FARMEb tipo anti-TNF recibido antes del enrolamiento, adalimumab fue el último tratamiento en 16 % con baricitinib 4 mg, 22 % con baricitinib 2 mg y 18 % con placebo.

En relación con los desenlaces, el protocolo de RA-BEACON (Genovese et al., 2016) señala que el desenlace primario fue la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta ACR20 a la semana 12, y que la comparación principal se estableció entre baricitinib 4 mg y placebo. A efectos de aproximarnos a la población objetivo de nuestra PICO de interés, nos enfocaremos en los resultados del subgrupo según uso previo de FARMEb reportado por el estudio post hoc del ECA RA-BEACON (Genovese et al., 2018).

En el estudio post hoc, los desenlaces de eficacia clínica medidos mediante ACR20 y CDAI ≤ 10 se presentan a las semanas 12 y 24⁴³, mientras que los datos de seguridad solo a las 24 semanas. Estos hallazgos se presentan principalmente como análisis de interacción, y los OR con sus intervalos de confianza al 95 % por subgrupo se muestran en las figuras, sin que el texto detalle sus valores numéricos. Por ello, con el fin de estimar riesgos relativos (RR) y riesgos atribuibles (RA), el equipo técnico del IETSI realizó cálculos a partir de los conteos de eventos y los totales reportados en el estudio post hoc (Genovese et al., 2018). Estas estimaciones se realizaron a las 12 semanas, ya que a partir de la semana 16 algunos pacientes pudieron recibir tratamiento de rescate y, hacia la semana 24, la exposición podía variar entre grupos, lo que limita la comparabilidad directa.

A las 12 semanas, en relación con ACR20 (ver **Tabla 6 del material suplementario**), en el total de la población del estudio, baricitinib mostró mayor respuesta frente a placebo tanto con 2 mg (RR: 1,79; IC 95 % 1,35–2,38; RA: +216 por 1000 [96 más a 377 más]) como con 4 mg (RR: 2,03; IC 95 % 1,54–2,67; RA: +281 por 1000 [147 más

⁴¹ FARMEb tipo anti-TNF usados previamente: etanercept 57 %, 52 %, 61 %; adalimumab 40 %, 49 %, 44 %; infliximab 32 %, 29 %, 25 %; golimumab 12 %, 9 %, 12 %; certolizumab 10 %, 11 %, 10 %, en baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg y placebo, respectivamente.

⁴² FARMEb tipo no anti-TNF usados previamente (%): abatacept 20 %, 20 %, 21 %; tocilizumab 17 %, 21 %, 21 %; rituximab 19 %, 19 %, 13 %; anakinra 1 %, 2 %, 1 %, en baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg y placebo, respectivamente.

⁴³ Para los desenlaces categóricos (ACR20/50/70 y remisión), los análisis a semana 12 y 24 aplicaron imputación de no respondedor (NRI, por sus siglas en inglés): todo paciente que discontinuó el estudio/tratamiento fue imputado como no respondedor desde la discontinuación; además, los pacientes que recibieron rescate desde la semana 16 fueron analizados como no respondedores a partir del rescate; y si faltaba el dato en una visita post-basal, se imputó como no respondedor en esa visita. Para seguridad, no se “imputó” la ocurrencia de eventos adversos. En el procesamiento de eventos adversos, los registros incompletos se manejaron de forma conservadora para su clasificación: eventos adversos con severidad faltante o con fecha de inicio insuficiente se consideraron *treatment-emergent*, y si faltaba la relación con el fármaco, el evento se consideró relacionado.

a 456 más]). En el subgrupo con uso previo de tres o más FARMEb, baricitinib mostró mayor respuesta frente a placebo tanto con 2 mg (RR: 2,98; IC 95 % 1,30–6,81; RA: +253 por 1000 [38 más a 744 más]) como con 4 mg (RR: 4,18; IC 95 % 1,89–9,26; RA: +407 por 1000 [114 más a 872 más]). En quienes tuvieron uso previo de dos o más anti-TNF, también se observó beneficio con 2 mg (RR: 1,75; IC 95 % 1,07–2,85; RA: +185 por 1000 [17 más a 455 más]) y con 4 mg (RR: 2,20; IC 95 % 1,38–3,51; RA: +295 por 1000 [93 más a 617 más]). En el subgrupo con uso previo de uno o más no anti-TNF, baricitinib incrementó la respuesta con 2 mg (RR: 2,02; IC 95 % 1,23–3,34; RA: +220 por 1000 [50 más a 505 más]) y con 4 mg (RR: 2,31; IC 95 % 1,42–3,76; RA: +283 por 1000 [91 más a 596 más]). Finalmente, cuando el último anti-TNF fue adalimumab, baricitinib 2 mg no mostró diferencia significativa frente a placebo (RR: 1,58; IC 95 % 0,77–3,24; RA: +145 por 1000 [57 menos a 560 más]), mientras que baricitinib 4 mg sí evidenció un aumento de la respuesta (RR: 2,21; IC 95 % 1,11–4,37; RA: +303 por 1000 [28 más a 750 más]).

A las 12 semanas, en relación con CDAI ≤ 10 (ver **Tabla 7 del material suplementario**), en el total de la población del estudio, baricitinib se asoció con mayor probabilidad de alcanzar CDAI ≤ 10 frente a placebo tanto con 2 mg (RR: 2,18; IC 95 % 1,32–3,61; RA: +127 por 1000 [35 más a 282 más]) como con 4 mg (RR: 2,56; IC 95 % 1,58–4,17; RA: +168 por 1000 [63 más a 342 más]). En el subgrupo con uso previo de tres o más FARMEb, baricitinib se asoció con mayor probabilidad de alcanzar CDAI ≤ 10 frente a placebo tanto con 2 mg (RR: 8,63; IC 95 % 1,14–65,52; RA: +160 por 1000 [3 más a 979 más]) como con 4 mg (RR: 9,40; IC 95 % 1,24–71,23; RA: +176 por 1000 [5 más a 979 más]). En quienes tuvieron uso previo de dos o más anti-TNF, también se observó beneficio con 2 mg (RR: 5,33; IC 95 % 1,63–17,48; RA: +186 por 1000 [27 más a 709 más]) y con 4 mg (RR: 4,60; IC 95 % 1,38–15,30; RA: +155 por 1000 [16 más a 615 más]). Finalmente, en el subgrupo con uso previo de uno o más no anti-TNF, baricitinib incrementó la probabilidad de CDAI ≤ 10 con 2 mg (RR: 2,79; IC 95 % 1,17–6,65; RA: +145 por 1000 [14 más a 458 más]) y con 4 mg (RR: 2,58; IC 95 % 1,09–6,12; RA: +128 por 1000 [7 más a 415 más]).

A las 24 semanas⁴⁴ (ver **Tabla 8 del material suplementario**), en pacientes con uso previo de tres o más FARMEb, para eventos adversos serios⁴⁵ baricitinib no mostró diferencias claras frente a placebo, tanto con 2 mg (RR: 0,94; IC 95 % 0,25–3,55; RA: –5 por 1000 [64 menos a 217 más]) como con 4 mg (RR: 1,83; IC 95 % 0,57–5,82; RA: +71 por 1000 [37 menos a 410 más]); para infecciones serias⁴⁶, tampoco se observaron diferencias con 2 mg (RR: 2,82; IC 95 % 0,30–26,17; RA: +38 por 1000 [15 menos a 529

⁴⁴ No se reportaron datos de eventos adversos a las 12 semanas en la publicación del análisis post hoc RA-BEACON; por ello, los desenlaces de seguridad se presentan únicamente con la información disponible a 24 semanas.

⁴⁵ RA-BEACON define eventos adversos serios (EAS) como cualquier evento adverso que resulte en muerte, hospitalización (inicial o prolongada), sea potencialmente mortal, cause discapacidad/incapacidad persistente o significativa, anomalía congénita/defecto de nacimiento, o sea considerado significativo por cualquier otra razón a juicio del investigador; además, si un paciente es discontinuado permanentemente del fármaco por un EA o una anomalía de laboratorio, este debe reportarse como EAS.

⁴⁶ RA-BEACON define infecciones serias como los eventos codificados dentro de la categoría "Infecciones e infestaciones" de la terminología estandarizada usada en el estudio que además cumplan criterios de evento adverso serio.

más]) ni con 4 mg (RR: 2,09; IC 95 % 0,20–22,24; RA: +23 por 1000 [17 menos a 446 más]). Respecto a eventos adversos emergentes del tratamiento⁴⁷, quienes recibieron baricitinib tuvieron mayor riesgo sin alcanzar significancia estadística con 2 mg (RR: 1,20; IC 95 % 0,96–1,49; RA: +140 por 1000 [28 menos a 298 más]) y con 4 mg (RR: 1,23; IC 95 % 0,99–1,54; RA: +161 por 1000 [7 menos a 298 más]). En infecciones (totales), baricitinib 2 mg incrementó el riesgo frente a placebo (RR: 1,60; IC 95 % 1,03–2,51; RA: +217 por 1000 [11 más a 547 más]), mientras que con 4 mg no se evidenció diferencia estadísticamente significativa (RR: 1,29; IC 95 % 0,79–2,11; RA: +105 por 1000 [76 menos a 402 más]). Finalmente, para muerte, no hubo eventos con placebo y baricitinib 2 mg, mientras que sí ocurrió un evento (2,2 %) en el grupo que usó baricitinib 4 mg.

En el análisis crítico del *post hoc* de RA-BEACON (Genovese et al., 2018), la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta RoB 1.0 de Cochrane identificó alto riesgo de sesgo en la notificación selectiva de resultados, debido a que el estudio corresponde a un análisis *post hoc*, en el que varios subgrupos y análisis fueron definidos o evaluados *post hoc*, lo que incrementa el riesgo de selección de resultados en función de los hallazgos. Asimismo, se identificó alto riesgo de sesgo en otras fuentes de sesgo, debido a la presencia de múltiples comparaciones y subgrupos pequeños, sin un ajuste, lo que aumenta la probabilidad de hallazgos espurios (por azar). En contraste, los dominios de generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de los evaluadores del desenlace y datos de resultados incompletos fueron juzgados como de bajo riesgo de sesgo (ver **Tabla 09 del material suplementario**).

En resumen, se identificaron dos GPC (PANLAR 2026 y EULAR 2022), cuatro ETS (HAS 2023, CAD 2019, NICE 2017, SMC 2017), y un análisis *post hoc* del ECA RA-BEACON (Genovese et al., 2018). En las GPC, PANLAR recomienda cambiar a otro FARMEd o FARMESd tras falla a FARMEd/FARMESd, con una recomendación fuerte a favor, certeza de evidencia de moderada a alta y acuerdo del panel del 94 %, aunque con limitaciones en la descripción del proceso de actualización y el manejo operativo de conflictos de interés. Por su parte, EULAR recomienda considerar otro FARMEd o FARMESd tras fracaso, además, advierte evaluar factores de riesgo antes de un JAKi y señala que aún no existe evidencia suficiente sobre usar un JAKi tras el fracaso de otro JAKi, y que la AR con fracasos múltiples debe considerarse “difícil de tratar”, pero presenta limitaciones en la presentación de la evidencia por recomendación, gestión de conflictos de interés y revisión externa. En las ETS, HAS restringe el lugar terapéutico de los JAKi (incluido baricitinib) a líneas posteriores (post anti-TNF) y enfatiza precaución en alto riesgo cardiovascular, de neoplasias y de tromboembolismo venoso, mientras que NICE y SMC recomiendan/aceptan baricitinib bajo condiciones de

⁴⁷ RA-BEACON señala que un evento adverso se considera “aparecido durante el tratamiento” cuando ocurre por primera vez o empeora tras el inicio del tratamiento. Para datos incompletos, indica reglas conservadoras: si la severidad posterior al inicio del tratamiento está faltante, o si la fecha de inicio es insuficiente para clasificarlo con certeza, el evento se considera “aparecido durante el tratamiento”.

restricción (enfermedad grave, falla previa a rituximab y acuerdos de acceso). Por otro lado, CDA-AMC incorpora consideraciones farmacoeconómicas concluyendo que los efectos de baricitinib probablemente sean similares a los FARMESb existentes según metaanálisis en red.

Respecto a la evidencia clínica directa priorizada para aproximarse a la PICO, nuestro informe incluyó un estudio post hoc del ECA RA-BEACON para estimar RR y RA a las 12 semanas, mostrando mayor probabilidad de respuesta ACR20 y CDAI ≤ 10 tanto en el total de la población del estudio como en subgrupos con mayor exposición previa a FARMESb (tres o más FARMESb, dos o más anti-TNF y unos o más no anti-TNF). Cabe señalar que ACR20 refleja una mejora mínima del 20 % en los signos y síntomas de la AR, lo que representa un umbral de menor relevancia para la toma de decisiones en comparación con desenlaces más exigentes como la remisión (CDAI $\leq 2,8$ o DAS28 $< 2,6$) o la baja actividad de la enfermedad (definida como CDAI ≤ 10 o DAS28 $\leq 3,2$), que son los objetivos terapéuticos recomendados por las GPC de PANLAR y EULAR (Moreno et al., 2026; Smolen et al., 2023). A las 24 semanas (solo en tres o más FARMESb) no se observaron diferencias en eventos adversos serios e infecciones serias, pero sí un mayor riesgo de infecciones con baricitinib 2 mg. Este estudio presenta alto riesgo de sesgo en los dominios de notificación selectiva de resultados, por su carácter post hoc, y de otros sesgos, por la presencia de múltiples comparaciones y subgrupos pequeños sin ajuste formal. Finalmente, la aplicabilidad a la PICO planteada es limitada, dado que el escenario de la PICO de interés describe pacientes altamente refractarios que actualmente reciben solo manejo sintomático por ausencia de tratamiento activo disponible, y que en la población evaluada no hubo uso previo de JAKi.

La condición de interés de la presente PICO está ligada al ciclado dentro de la misma familia farmacológica al fallar a un medicamento, lo cual es consistente con lo recomendado por las GPC identificadas (PANLAR, EULAR), que señalan cambiar a otro FARMESb o FARMESd tras el fracaso, y fue además señalado por el especialista solicitante. Al respecto, se revisaron dos estudios que reportaron el manejo posterior al fallo de un primer JAKi, evidencia proporcionada por el especialista solicitante. Miyazaki et al., a partir del registro FIRST (Japón), tuvo como objetivo caracterizar a los pacientes con AR con respuesta inadecuada a JAKi y evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos posteriores, comparando a quienes ciclaron a un segundo JAKi ($n = 31$) frente a quienes cambiaron a un FARMESb ($n = 45$), a las 26 semanas (Miyazaki et al., 2025). Sus resultados mostraron que la tasa de retención a las 26 semanas fue de 87,1 % en quienes ciclaron a un segundo JAKi frente a 75,6 % en quienes cambiaron a un FARMESb, sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,1721$). La tasa de baja actividad de la enfermedad por CDAI fue significativamente mayor en quienes ciclaron a un segundo JAKi (64,5 % frente a 28,9 %; $p = 0,0021$), así como la tasa de remisión por CDAI (38,7 % frente a 2,2 %; $p < 0,001$). En el análisis multivariado, cyclar a un segundo, JAKi fue el único factor asociado a una respuesta favorable sostenida (OR: 7,15; IC 95 % 2,21–23,10; $p = 0,0004$). En cuanto a la seguridad, no se observaron diferencias significativas en la incidencia global de eventos adversos, aunque la tasa de

infecciones mostró una diferencia absoluta de 6 % a favor de un mayor riesgo en quienes ciclaron a un segundo JAKi; en este grupo no se registraron casos de neoplasia, eventos cardiovasculares mayores ni tromboembolismo. Por su parte, Pombo-Suárez et al., a partir de datos de 17 registros nacionales de AR (colaboración JAK-pot), tuvo como objetivo comparar la efectividad de ciclar a un segundo JAKi frente a cambiar a un FARMEd de mecanismo distinto, tras el fallo al primer JAKi, en 2000 pacientes (365 que ciclaron a un segundo JAKi y 1635 que cambiaron a un FARMEd) (Pombo-Suarez et al., 2023). Sus resultados mostraron que la retención no difirió de forma cruda entre ambas estrategias a los 2 años de seguimiento; sin embargo, el análisis ajustado por regresión de Cox mostró un menor riesgo (aunque marginal) de discontinuación en quienes ciclaron a un segundo JAKi (HR: 0,82; IC 95 % 0,68–0,99; $p = 0,04$). La mejoría del CDAI a los 12 meses fue similar entre ambos grupos, con 10,8 puntos [IC 95 % 3,4–18,2] en quienes ciclaron a un segundo JAKi frente a 10,4 puntos [IC95% 3,1–17,7] en quienes cambiaron a un FARMEd ($p = 0,79$). En el análisis secundario de seguridad, cuando el primer JAKi se discontinuó por un evento adverso y el paciente cicló a un segundo JAKi, fue más probable que este también se discontinuara por un evento adverso, en comparación con una mayor variabilidad de motivos cuando se cambió a un FARMEd ($p = 0,01$).

En relación con su aplicabilidad a nuestra PICO, ambos estudios coinciden en que ciclar a un segundo JAKi es una estrategia razonable tras el fallo a un JAKi, aunque sus hallazgos no son uniformes. En el estudio de Miyazaki et al., ciclar a un segundo JAKi se asoció con una eficacia significativamente mayor en CDAI (remisión y baja actividad de la enfermedad), con retención y seguridad similares al cambio de mecanismo de acción. Mientras que en el estudio de Pombo-Suárez et al., la mejoría del CDAI fue similar entre ambas estrategias, con una retención modestamente mayor al ciclar a un segundo JAKi, y una posible señal de intolerancia de clase cuando el motivo de discontinuación del primer JAKi fue un evento adverso. Esto ofrece un marco de referencia indirecto para escenarios de falla a JAKi como el descrito en la PICO de interés. No obstante, esta evidencia presenta limitaciones relevantes: ambos son estudios observacionales; ninguno reporta resultados desagregados específicamente para baricitinib como segundo JAKi (los datos agregan distintas moléculas: tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, entre otras); y ninguno incluye un comparador equivalente al mejor tratamiento de soporte de nuestra PICO. En consecuencia, constituyen evidencia indirecta y de carácter exploratorio.

Tras agotar todas las líneas terapéuticas actualmente disponibles en EsSalud para esta indicación (FARME sintéticos convencionales, anti-TNF, anti-CD20, anti-IL-6R y JAKi), los pacientes de la PICO de interés no cuentan con ningún tratamiento activo opcional, por lo que su manejo actual se limita al control sintomático con glucocorticoides, AINE y/o analgésicos. Estas medidas no modifican el curso de la enfermedad ni evitan el daño articular estructural progresivo, lo que configura un escenario de vacío terapéutico: la ausencia de cualquier alternativa farmacológica activa capaz de inducir baja actividad o remisión en esta población altamente refractaria.

En conclusión, con todo lo mencionado previamente, se consideraron los siguientes argumentos: i) En EsSalud, los adultos con AR activa de moderada a grave con respuesta inadecuada o intolerancia a FARME sintéticos convencionales (metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina y/o azatioprina), anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab), anti-CD20 (rituximab), anti-IL-6R (tocilizumab) e inhibidor JAK (tofacitinib), no disponen de tratamiento activo, por lo que el manejo se dirige al control sintomático con glucocorticoides, AINE y/o analgésicos; ii) Las GPC identificadas respaldan el uso de estrategias de cambio terapéutico tras falla a FARMEb/FARMEsd y recomiendan considerar el perfil de riesgo antes de un JAKi; no obstante, la GPC de PANLAR presenta limitaciones, y la GPC de EULAR muestra debilidades metodológicas, además, reconoce falta de evidencia suficiente para usar un JAKi tras el fracaso de otro JAKi, lo que reduce la aplicabilidad a una PICO que incluye falla previa a tofacitinib; iii) Las ETS sitúan a baricitinib con restricciones clínicas y/o económicas: HAS sugiere reservarlos a líneas posteriores (post anti-TNF) y enfatiza precaución en pacientes de alto riesgo; NICE/SMC condicionan su uso a escenarios de mayor severidad y a criterios de elegibilidad terapéutica, y la CDA-AMC incorpora resultados de costo-utilidad concluyendo que el efecto clínico sería similar al de otros FARMEb existentes según evidencia indirecta; iv) La evidencia proviene de un análisis post hoc del ECA RA-BEACON, que sugiere beneficios a 12 semanas en ACR20 y en alcanzar CDAI $\leq$ 10 tanto en el total de la población del estudio como en subgrupos con mayor exposición previa a FARMEb. Asimismo, muestra un perfil de seguridad a 24 semanas en pacientes con tres o más FARMEb, sin diferencias claras en eventos adversos serios, aunque con mayor riesgo de infecciones con baricitinib 2 mg. Cabe destacar que el efecto observado en CDAI $\leq$ 10 resulta de mayor relevancia clínica que el de ACR20, al acercarse a los objetivos terapéuticos de baja actividad o remisión recomendados por las GPC de PANLAR y EULAR, por lo que el hallazgo favorable en ACR20 se entiende como complementario al observado en CDAI. Por otro lado, presenta alto riesgo de sesgo en los dominios de notificación selectiva de resultados y de otros sesgos, y es indirecta respecto a una PICO que incluye pacientes con falla previa a JAKi; v) Adicionalmente, se evidenció que ciclar a un segundo JAKi tras el fallo a un primer JAKi podría asociarse con una eficacia clínica y una retención del tratamiento favorables, aunque con una posible señal de intolerancia de clase ante eventos adversos. Esta evidencia, sin embargo, es indirecta y no incluye resultados específicos para baricitinib; vi) Si bien la evidencia identificada presenta limitaciones metodológicas se observó un potencial beneficio sobre la baja actividad de la enfermedad, junto con un perfil de seguridad aceptable, aunque con mayor riesgo de infecciones que debería ser monitorizado con farmacovigilancia estricta. Este escenario fue considerado relevante dado el contexto de ausencia de tratamiento activo disponible para la población de interés del presente dictamen.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de baricitinib en pacientes adultos con diagnóstico de artritis reumatoide activa de moderada a grave con respuesta inadecuada o intolerancia a FARME sintéticos convencionales (metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina y/o azatioprina), anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab), anti-CD20 (rituximab), anti-IL-6R (tocilizumab) e inhibidor JAK (tofacitinib), según lo establecido en el Anexo N.º 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.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aletaha, D., Nell, V. P., Stamm, T., Uffmann, M., Pflugbeil, S., Machold, K., & Smolen, J. S. (2005). Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: Validation of a clinical activity score. *Arthritis Research & Therapy*, 7(4), R796-R806. <https://doi.org/10.1186/ar1740>
- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., Birnbaum, N. S., Burmester, G. R., Bykerk, V. P., Cohen, M. D., Combe, B., Costenbader, K. H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J. M. W., Hobbs, K., Huizinga, T. W. J., Kavanaugh, A., ... Hawker, G. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*, 62(9), 2569-2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- Aletaha, D., & Smolen, J. S. (2018). Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*, 320(13), 1360-1372. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
- Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., Fervers, B., Graham, I. D., Grimshaw, J., Hanna, S. E., Littlejohns, P., Makarski, J., & Zitzelsberger, L. (2010). AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 182(18), E839-E842. <https://doi.org/10.1503/cmaj.090449>
- Canada's Drug Agency. (2019). *Baricitinib (Olumiant)*. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). <https://www.cda-amc.ca/baricitinib>
- Colebatch, A. N., Edwards, C. J., Østergaard, M., Heijde, D. van der, Balint, P. V., D'Agostino, M.-A., Forslind, K., Grassi, W., Haavardsholm, E. A., Haugeberg, G., Jurik, A.-G., Landewé, R. B., Naredo, E., O'Connor, P. J., Ostendorf, B., Potočki, K., Schmidt, W. A., Smolen, J. S., Sokolovic, S., ... Conaghan, P. G. (2013). EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(6), 804-814. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203158>
- de Jong, Z., van der Heijde, D., McKenna, S. P., & Whalley, D. (1997). The reliability and construct validity of the RAQoL: A rheumatoid arthritis-specific quality of life instrument. *British Journal of Rheumatology*, 36(8), 878-883. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.8.878>
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (2024). *OLUMIANT (baricitinib) 2 mg y 4 mg, comprimidos recubiertos: Información para el médico (Ficha técnica)* [Ficha técnica EE05942, versión V01]. Ministerio de Salud del Perú. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2018/EE05942_FT_V01.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>
- Eli Lilly and Company. (2012). *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Baricitinib (LY3009104) in Patients With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have Had an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors* (Clinical trial

- registration No. NCT01721044). [clinicaltrials.gov.
https://clinicaltrials.gov/study/NCT01721044](https://clinicaltrials.gov/study/NCT01721044)
- European Medicines Agency. (2017). *Olumiant*. European Medicines Agency. European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant>
- Felson, D. T., Anderson, J. J., Boers, M., Bombardier, C., Furst, D., Goldsmith, C., Katz, L. M., Lightfoot, R., Paulus, H., & Strand, V. (1995). American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 38(6), 727-735. <https://doi.org/10.1002/art.1780380602>
- Food and Drug Administration. (2018, mayo 31). *Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs—New Drug Application (NDA) 207924 (Olumiant)*. U.S. Food and Drug Administration. [Drugs@FDA.
https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.pro
cess&ApplNo=207924](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=207924)
- Fraenkel, L., Bathon, J. M., England, B. R., St.Clair, E. W., Arayssi, T., Carandang, K., Deane, K. D., Genovese, M., Huston, K. K., Kerr, G., Kremer, J., Nakamura, M. C., Russell, L. A., Singh, J. A., Smith, B. J., Sparks, J. A., Venkatachalam, S., Weinblatt, M. E., Al-Gibbawi, M., ... Akl, E. A. (2021). 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 73(7), 1108-1123. <https://doi.org/10.1002/art.41752>
- Fries, J. F., Spitz, P., Kraines, R. G., & Holman, H. R. (1980). Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 23(2), 137-145. <https://doi.org/10.1002/art.1780230202>
- Gao, Y., Zhang, Y., & Liu, X. (2024). Rheumatoid arthritis: Pathogenesis and therapeutic advances. *MedComm*, 5(3), e509. <https://doi.org/10.1002/mco2.509>
- GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators. (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)
- 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. *The New England Journal of Medicine*, 374(13), 1243-1252. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507247>
- Haute Autorité de Santé. (2017). *OLUMIANT (baricitinib), anti-JAK 1et 2* [Avis sur les Médicaments]. Haute Autorité de Santé. [https://www.has-
sante.fr/jcms/c_2778111/fr/olumiant-baricitinib-anti-jak-1et-2](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2778111/fr/olumiant-baricitinib-anti-jak-1et-2)
- Haute Autorité de Santé. (2023). *OLUMIANT (baricitinib)—Polyarthrite rhumatoïde (PR)* [Avis sur les Médicaments]. Haute Autorité de Santé. [https://www.has-
sante.fr/jcms/p_3482867/fr/olumiant-baricitinib-polyarthrite-rhumatoide-pr](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3482867/fr/olumiant-baricitinib-polyarthrite-rhumatoide-pr)
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2019). *Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo Inicial de Artritis Reumatoide: Guía*

en Versión Extensa [GPC N°28]. Seguro Social de Salud (EsSalud).
<https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2019/12/GPC-Artritis-reumatoide-Version-extensa.pdf>

- Kerschbaumer, A., Sepriano, A., Bergstra, S. A., Smolen, J. S., van der Heijde, D., Caporali, R., Edwards, C. J., Verschueren, P., de Souza, S., Pope, J. E., Takeuchi, T., Hyrich, K. L., Winthrop, K. L., Aletaha, D., Stamm, T. A., Schoones, J. W., & Landewé, R. B. M. (2023). Efficacy of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(1), 95-106. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223365>
- Li, Z., Hu, J., Bao, C., Li, X., Li, X., Xu, J., Spindler, A. J., Zhang, X., Xu, J., He, D., Li, Z., Wang, G., Yang, Y., Wu, H., Ji, F., Tao, H., Zhan, L., Bai, F., Rooney, T. P., & Zerbini, C. A. F. (2020). Baricitinib in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: Results from a phase 3 study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 38(4), 732-741.
- Marra, C. A., Woolcott, J. C., Kopec, J. A., Shojania, K., Offer, R., Brazier, J. E., Esdaile, J. M., & Anis, A. H. (2005). A comparison of generic, indirect utility measures (the HUI2, HUI3, SF-6D, and the EQ-5D) and disease-specific instruments (the RAQoL and the HAQ) in rheumatoid arthritis. *Social Science & Medicine*, 60(7), 1571-1582. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2004.08.034>
- Matteo, A. D., Bathon, J. M., & Emery, P. (2023). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 402(10416), 2019-2033. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01525-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01525-8)
- Miyazaki, Y., Nakayamada, S., Tanaka, H., Hanami, K., Fukuyo, S., Kubo, S., Yamaguchi, A., Miyagawa, I., Satoh-Kanda, Y., Todoroki, Y., Inoue, Y., Ueno, M., & Tanaka, Y. (2025). Switching to biological DMARDs versus cycling among JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis and with inadequate response to JAK inhibitors: From FIRST registry. *RMD Open*, 11(1), e004987. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2024-004987>
- Moreno, P. S., Salinas, R. G., Uribe, C. V. C., Brance, M. L., Zúcaro, N. M. M., Vega, D. A., Beltrán, A., Cabrera, S., Díaz, R. C., Corbacho, I., Díaz, O. J. F., Gamboa, R., Gobbi, C., Bautista, G. G., Kakehasi, A. M., Linhares, F., Medina, Y. F., Zeledón, P. M., Ramagli, A., ... Soriano, E. R. (2026). Pan American League of Associations for Rheumatology recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *The Lancet Rheumatology*, 8(1), e53-e65. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(25\)00259-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(25)00259-0)
- National Institute for Health and Care Excellence. (2017). *Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis (Technology appraisal guidance TA466)*. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta466>
- Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. (2009, marzo 1). *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009)*. Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
- Pombo-Suarez, M., Sanchez-Piedra, C., Gómez-Reino, J., Lauper, K., Mongin, D., Iannone, F., Pavelka, K., Nordström, D. C., Inanc, N., Codreanu, C., Hyrich, K. L., Choquette, D., Strangfeld, A., Leeb, B. F., Rotar, Z., Rodrigues, A., Kristianslund, E. K., Kvien, T. K., Elkayam, O., ... Courvoisier, D. S. (2023). After JAK inhibitor failure: To cycle or to switch, that is the question – data from the

- JAK-pot collaboration of registries. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(2), 175-181. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222835>
- Scottish Medicines Consortium. (2017). *Baricitinib (Olumiant) (Full submission 1265/17)*. Scottish Medicines Consortium. <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/baricitinib-olumiant-fullsubmission-126517/>
- Smolen, J. S., Aletaha, D., Barton, A., Burmester, G. R., Emery, P., Firestein, G. S., Kavanaugh, A., McInnes, I. B., Solomon, D. H., Strand, V., & Yamamoto, K. (2018). Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 18001. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>
- Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *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., Breedveld, F. C., Schiff, M. H., Kalden, J. R., Emery, P., Eberl, G., van Riel, P. L., & Tugwell, P. (2003). A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology*, 42(2), 244-257. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg072>
- 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>
- Taylor, P. C., Keystone, E. C., Heijde, D. van der, Weinblatt, M. E., Morales, L. del C., Gonzaga, J. R., Yakushin, S., Ishii, T., Emoto, K., Beattie, S., Arora, V., Gaich, C., Rooney, T., Schlichting, D., Macias, W. L., Bono, S. de, & 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>
- van der Heijde, D. M., van 't Hof, M. A., van Riel, P. L., Theunisse, L. A., Lubberts, E. W., van Leeuwen, M. A., van Rijswijk, M. H., & van de Putte, L. B. (1990). Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: First step in the development of a disease activity score. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 49(11), 916-920. <https://doi.org/10.1136/ard.49.11.916>
- Ward, M. M., Guthrie, L. C., & Alba, M. I. (2015). Clinically important changes in individual and composite measures of rheumatoid arthritis activity: Thresholds applicable in clinical trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(9), 1691-1696. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205079>

VIII. 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 diagnóstico de artritis reumatoide activa de moderada a grave** con respuesta inadecuada*** o intolerancia a FARME sintéticos convencionales (metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina y/o azatioprina), anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab), anti-CD20 (rituximab), anti-IL-6R (tocilizumab) e inhibidor JAK (tofacitinib)****
Grupo etario	Mayores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	6 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 adulto con diagnóstico de artritis reumatoide activa de moderada a grave**. - Reporte de respuesta inadecuada*** o intolerancia a FARME sintéticos convencionales (metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina y/o azatioprina), anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab), anti-CD20 (rituximab), anti-IL-6R (tocilizumab) e inhibidor JAK (tofacitinib)****, descrito en la historia clínica. - Ausencia de contraindicaciones de uso de baricitinib, conforme a lo establecido en la ficha técnica aprobada por la DIGEMID‡. - Resultado negativo de tuberculosis activa y resultado de cribado de hepatitis viral B y C compatible con el inicio del tratamiento, conforme a lo establecido en la ficha técnica aprobada por la DIGEMID. - Resultado de perfil hematológico, hepático y renal, conforme a lo establecido en la ficha técnica aprobada por la 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***). Los profesionales que brindan servicios de salud al paciente deben identificar, notificar y registrar en la historia clínica todas las sospechas de reacciones adversas al medicamento, de presentarse, a fin de que el Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la IPRESS pueda realizar la evaluación de causalidad correspondiente[€], en concordancia con lo establecido en el apartado “Seguridad del producto farmacéutico” del Anexo N.º 7.

Criterios para la suspensión del medicamento	- Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria al producto, conforme a lo establecido en la ficha técnica aprobada por la DIGEMID, de corresponder. - Falta de respuesta clínica***. - Otros según información de la etiqueta del producto.
---	---

§ La dosis de baricitinib debe administrarse conforme a lo establecido en la ficha técnica aprobada por la DIGEMID (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2024).

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

** La actividad de la enfermedad se evalúa con el CDAI; y se considera actividad moderada o alta (grave) cuando el puntaje es de 10 puntos o más (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2019).

*** Se considera respuesta adecuada una mejoría del 50 % o más del CDAI respecto a la evaluación basal (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2019).

**** Si la discontinuación de tofacitinib fue motivada por intolerancia o evento adverso asociado al fármaco, el paciente no será considerado elegible para recibir baricitinib.

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

‡ Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la ficha técnica aprobada por la DIGEMID, u otras contraindicaciones listadas en dicha ficha técnica (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2024).

€ Según lo establecido en la Directiva N.º 006-GG-ESSALUD-2026 "Disposiciones para regular el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia en el Seguro Social de Salud - ESSALUD" aprobada por Resolución de Gerencia General N.º 556-GG-ESSALUD-2026.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) Fecha de búsqueda: 5 de febrero de 2026		Resultado
Estrategia	#1	("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR "rheumatoid arthrit*" [Title/Abstract]) AND ("baricitinib"[Supplementary Concept] OR "baricitinib"[Title/Abstract] OR "Olumiant"[Title/Abstract]) AND ("systematic review"[Filter] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analys*" [Title/Abstract] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "Metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Metanalysis"[Title/Abstract] OR ("MEDLINE"[Title/Abstract] AND "Cochrane"[Title/Abstract]) OR "Guideline"[Publication Type] OR "practice guideline"[Publication Type] OR "guideline*" [Title] OR "guide line*" [Title/Abstract] OR "Consensus"[Title/Abstract] OR "recommendation*" [Title] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "random*" [Title] OR "controlled trial*" [Title/Abstract] OR "control trial*" [Title/Abstract] OR "technology assessment, biomedical"[MeSH Terms] OR "technology assessment" [Title/Abstract] OR "technology appraisal" [Title/Abstract] OR "HTA"[Title/Abstract] OR "Overview"[Title] OR ("Review"[Title] AND "Literature"[Title]))	175

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/) Fecha de búsqueda: 5 de febrero de 2026		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	8254
	#2	(rheumatoid NEXT arthrit*):ti,ab,kw	19198
	#3	#1 OR #2	20319
	#4	(baricitinib):ti,ab,kw	827
	#5	(olumiant):ti,ab,kw	45
	#6	#4 OR #5	828
	#7	#3 AND #6	399

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (https://lilacs.bvsalud.org/es/home-es-2/) Fecha de búsqueda: 5 de febrero de 2026		Resultado
Estrategia	#1	((rheumatoid arthrit*) OR (artritis reumatoide*) OR (artrite reumatoide)) AND ((baricitinib) OR (olumiant)) AND db:("LILACS") AND instance:"lilacsplus"	11

Tabla 4. Motivos de exclusión de los documentos revisados a texto completo

Cita	Motivo de exclusión
Guía de práctica clínica	
Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Actualización. Madrid: Sociedad Española de Reumatología, 2025. Consultado el 12 de febrero de 2026. https://www.ser.es/wp-content/uploads/2025/12/Gui%CC%81a-de-Pra%CC%81ctica-Cli%CC%81nica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf	No emite recomendación/decisión para la pregunta de interés.
Abud-Mendoza, Carlos, et al. "Update of the guidelines for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis by the Mexican College of Rheumatology 2023." Reumatología Clínica (English Edition) 20, no. 5 (mayo de 2024): 263–280. https://doi.org/10.1016/j.reumae.2024.02.009	No emite recomendación/decisión para la pregunta de interés.
Fraenkel, Liana, et al. "2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis." Arthritis Care & Research 73, no. 7 (julio 2021): 924–939. https://doi.org/10.1002/acr.24596	No emite recomendación/decisión para la pregunta de interés.
Lau, Chak Sing, Faith Chia, Leonila Dans, Andrew Harrison, Tsu Yi Hsieh, Rahul Jain, et al. "2018 Update of the APLAR Recommendations for Treatment of Rheumatoid Arthritis." International Journal of Rheumatic Diseases 22, no. 3 (marzo 2019): 357–375. https://doi.org/10.1111/1756-185X.13513	No emite recomendación/decisión para la pregunta de interés.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Rheumatoid arthritis in adults: management (NICE guideline NG100). Londres: NICE, 11 de julio de 2018 (actualizada el 12 de octubre de 2020). Consultado el 12 de febrero de 2026. https://www.nice.org.uk/guidance/ng100	La recomendación sobre baricitinib se basa en una ETS citada; se prioriza el informe original de la ETS.
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de Artritis Reumatoide del Adulto. Evidencias y Recomendaciones. México, D.F.: Secretaría de Salud, 2009. Consultado el 12 de febrero de 2026. https://www.facmed.unam.mx/sg/css/GPC/SIDSS-GPC/gpc/docs/IMSS-195-10-ER.pdf	No emite recomendación/decisión para la pregunta de interés.
Evaluación de Tecnología Sanitaria	
Chile. Ministerio de Salud. Subsecretaría de Salud Pública. División de Planificación Sanitaria. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible: artritis reumatoide refractaria a FARMES. Tecnología evaluada: baricitinib, certolizumab pegol, infliximab y upadacitinib. 2.ª ed. (1.ª ed., 2021). Santiago: Ministerio de Salud (MINSAL), 2023. Consultado el 12 de febrero de 2026. https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/b9xxc	Sin la población de interés: el metaanálisis incluyó estudios que excluyeron pacientes con uso previo de FARME biológicos.
Alzate, Juan Carlos, et al. Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide. Posicionamiento terapéutico No. 3 de 2022 (Informe final). Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) y Ministerio de Salud y Protección Social, agosto de 2022. Consultado el 12 de febrero de 2026.	No emite recomendación/decisión para la pregunta de interés.

2026. https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VP/RBC/ipt-artritis-reumatoide-extenso-2022.pdf	
Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde; Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. 2020. Baricitinibe (Olumiant®) para pacientes com artrite reumatoide ativa, moderada a grave. Relatório de Recomendação nº 510 (Fevereiro 2020). Brasília, DF: Ministério da Saúde. Consultado el 12 de febrero de 2026. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/10/1123200/relatorio_baricitinib_e_artrite_reumatoide_510_2020_final.pdf	Sin el comparador de interés: otros FARME biológicos
Ren, Shijie, Iñigo Bermejo, Emma Simpson, Ruth Wong, David L. Scott, Adam Young y Matt Stevenson. "Baricitinib for Previously Treated Moderate or Severe Rheumatoid Arthritis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal." Pharmacoconomics 36, no. 7 (julio 2018): 769–778. https://doi.org/10.1007/s40273-018-0616-7	Versión resumida de una evaluación de tecnología sanitaria elaborada por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
Chile, Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública, División de Planificación Sanitaria, Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en la Evidencia. Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible: Artritis reumatoide refractaria. Tecnología sanitaria evaluada: baricitinib, certolizumab pegol, sarilumab, tocilizumab, golimumab y tofacitinib. Ministerio de Salud (MINSAL), 2018. Consultado el 12 de febrero de 2026. https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/weyes	Sin la población de interés: se evaluó un estudio que excluyó pacientes con uso previo de FARME biológicos.
Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). "[A17-36] Baricitinib (rheumatoid arthritis) – Addendum to commission A17-14." Projects & Results, última actualización 21 de septiembre de 2017. Consultado el 12 de febrero de 2026. https://www.iqwig.de/en/projects/a17-36.html	Sin la población de interés: se evaluó un estudio que excluyó pacientes con uso previo de FARME biológicos.
Revisión sistemática	
Meziridis, Giannis, Penelope Sidiropoulou, Chrysa Pourzitaki, Anna-Bettina Haidich, y Georgia Tsaousi. "Safety and Efficacy of Baricitinib, Upadacitinib, and Sarilumab Implementation in Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Current Evidence." Cureus 16, no. 12 (27 de diciembre de 2024): e76466. https://doi.org/10.7759/cureus.76466	Sin la población de interés: el metaanálisis incluyó estudios que excluyeron pacientes con uso previo de FARME biológicos.
Shi, Zhihua, Junlong Cai, Ling Yang, Lizhi Tang, y Lang She. "Safety of baricitinib 24 weeks 4 mg or 2 mg for the treatment of rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials." Medicine (Baltimore) 103, no. 46 (15 de noviembre de 2024): e40512. https://doi.org/10.1097/MD.00000000000040512	Sin la población de interés: el metaanálisis incluyó estudios que excluyeron pacientes con uso previo de FARME biológicos.
Hernández-Cruz, Blanca, Uta Kiltz, Jérôme Avouac, Tamas Treuer, Ewa Haladyj, Jens Gerwien, Chandreyee Dutta Gupta, y Fabrizio Conti. "Systematic Literature Review of Real-World Evidence on Baricitinib for the Treatment of Rheumatoid Arthritis." Rheumatology and Therapy 10, no. 6 (diciembre 2023): 1417–1457. https://doi.org/10.1007/s40744-023-00591-9	Sin metaanálisis

Wu, Zhi-Peng, Pei Zhang, Jian-Zhong Bai, Yuan Liang, Jin-Shan He, y Jing-Cheng Wang. "Efficacy and Safety of Baricitinib for Active Rheumatoid Arthritis in Patients with an Inadequate Response to Conventional Synthetic or Biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." <i>Experimental and Therapeutic Medicine</i> 16, no. 3 (septiembre 2018): 2449–2459. https://doi.org/10.3892/etm.2018.6495	Sin la población de interés: el metaanálisis incluyó estudios que excluyeron pacientes con uso previo de FARME biológicos.
Chatzidionysiou, Katerina, Sharzad Emamikia, Jackie Nam, Sofia Ramiro, Josef Smolen, Désirée van der Heijde, y Maxime Dougados, et al. "Efficacy of Glucocorticoids, Conventional and Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Systematic Literature Review Informing the 2016 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis." <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 76, no. 6 (junio 2017): 1102–1107. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210711	Sin metaanálisis
Ensayo Clínico Aleatorizado	
Nurlanovna, Omorova Aizhan, Zainab Sabah Kallow, Ihsan Khudhair Jasim, Omar Abdulwahid Salih Al-Ani, Ghanim Magbul y Abzal Zhumagaliuly. "Evaluating the Efficacy of Immunomodulatory Therapies in Rheumatoid Arthritis: A Clinical Study." <i>Trends in Immunotherapy</i> 9, no. 2 (2025): 45–59. https://doi.org/10.54963/ti.v9i2.1013	Sin la población de interés: no reportaron datos explícitos para el subgrupo según uso previo de FARME biológicos.
Emery, Paul, Yoshiya Tanaka, Tracy Cardillo, Douglas Schlichting, Terence Rooney, Scott Beattie, Cameron Helt, y Josef S. Smolen. "Temporary Interruption of Baricitinib: Characterization of Interruptions and Effect on Clinical Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis." <i>Arthritis Research & Therapy</i> 22, no. 1 (May 15, 2020): 115. https://doi.org/10.1186/s13075-020-02199-8	Sin el desenlace de interés.
Smolen, Josef S., Joel M. Kremer, Carol L. Gaich, Amy M. DeLozier, Douglas E. Schlichting, Li Xie, Ivaylo Stoykov, et al. "Patient-reported Outcomes from a Randomised Phase III Study of Baricitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Biological Agents (RA-BEACON)." <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 76, no. 4 (April 2017): 694–700. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209821	Sin la población de interés: no reportaron datos explícitos para el subgrupo según uso previo de FARME biológicos.
Genovese, Mark C., Joel Kremer, Omid Zamani, Charles Ludivico, Marek Krogulec, Li Xie, Scott D. Beattie, et al. "Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis." <i>The New England Journal of Medicine</i> 374, no. 13 (March 31, 2016): 1243–1252. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507247	Sin la población de interés: aunque presenta resultados por subgrupo según uso previo de FARME biológicos (material suplementario), los datos completos están disponibles en Genovese 2018; por ello, se excluye esta versión.
Estudio observacional	
Goldman, Adam, Bat-El Lugassy Galper, Amit Druyan, Chagai Grossman, Kassem Sharif, Liran Shechtman, Yonatan Moshkovits, Adi Lahat e Ilan Ben-Zvi. "Adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients treated with JAK inhibitors: An analysis of postmarketing spontaneous safety reports." <i>Seminars in Arthritis and</i>	Sin el diseño de estudio de interés.

Rheumatism 67 (agosto 2024): 152461. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2024.152461	
Parisi, Simone, Andrea Becciolini, Maria Chiara Ditto, Alberto Lo Gullo, Maddalena Larosa, Palma Scolieri, Olga Addimanda, et al. "Analysis of survival rate and persistence predictors of baricitinib in real-world data from a large cohort of rheumatoid arthritis patients." Current Research in Pharmacology and Drug Discovery 6 (16 de febrero de 2024): 100178. https://doi.org/10.1016/j.crphar.2024.100178	Sin el diseño de estudio de interés.

Tabla 5. Evaluación metodológica de guías de práctica clínica según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE-II

Dominios e ítems	PANLAR 2026	EULAR 2022
Dominio 3 - Rigor en la Elaboración		
Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7	6
Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	7	5
Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	6	5
Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	7	6
Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	7	6
Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	5	6
La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	5	5
Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	4	5
Subtotal del dominio	48	44
	83%	75%
Dominio 6 - Independencia Editorial		
Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	6	4
Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador	4	4
Subtotal del dominio	10	8
	67%	50%
Total	75%	63%

El puntaje para cada ítem es asignado según el manual del instrumento AGREE-II: desde el 1 (muy en desacuerdo) hasta el 7 (muy de acuerdo)

Tabla 6. Riesgo relativo (RR) y riesgo atribuible (RA) de ACR20 por subgrupo, a las 12 semanas

Subgrupo	Intervenciones	Eventos, n (%)	RR (IC 95 %)	Valor p	RA (IC 95 %)
Total	Placebo	48 (27,3%)	Ref.	—	—
	Baricitinib 2 mg	85 (48,9%)	1,79 (1,35 - 2,38)	<0,001	+216 por 1000 personas (96 más a 377 más)
	Baricitinib 4 mg	98 (55,4%)	2,03 (1,54 - 2,67)	<0,001	+281 por 1000 personas (147 más a 456 más)
Uso previo de < 3 FARMEb	Placebo	42 (32,6%)	Ref.	—	—
	Baricitinib 2 mg	66 (53,2%)	1,63 (1,21 - 2,2)	0,001	+205 por 1000 personas (68 más a 391 más)
	Baricitinib 4 mg	74 (56,1%)	1,72 (1,29 - 2,3)	<0,001	+235 por 1000 personas (95 más a 424 más)
Uso previo de ≥ 3 FARMEb	Placebo	6 (12,8%)	Ref.	—	—
	Baricitinib 2 mg	19 (38%)	2,98 (1,3 - 6,81)	0,005	+253 por 1000 personas (38 más a 744 más)
	Baricitinib 4 mg	24 (53,3%)	4,18 (1,89 - 9,26)	<0,001	+407 por 1000 personas (114 más a 872 más)
Uso previo de al menos un anti-TNF	Placebo	31 (29,8%)	Ref.	—	—
	Baricitinib 2 mg	54 (52,9%)	1,78 (1,26 - 2,51)	0,001	+232 por 1000 personas (77 más a 450 más)
	Baricitinib 4 mg	58 (55,8%)	1,87 (1,33 - 2,63)	<0,001	+259 por 1000 personas (98 más a 486 más)
Uso previo de ≥ 2 anti-TNF	Placebo	17 (24,6%)	Ref.	—	—
	Baricitinib 2 mg	31 (43,1%)	1,75 (1,07 - 2,85)	0,032	+185 por 1000 personas (17 más a 455 más)
	Baricitinib 4 mg	38 (54,3%)	2,2 (1,38 - 3,51)	<0,001	+295 por 1000 personas (93 más a 617 más)
Uso previo de al menos un no anti-TNF	Placebo	32 (32,3%)	Ref.	—	—
	Baricitinib 2 mg	50 (53,2%)	1,65 (1,17 - 2,32)	0,004	+210 por 1000 personas (55 más a 426 más)
	Baricitinib 4 mg	57 (59,4%)	1,84 (1,32 - 2,55)	<0,001	+271 por 1000 personas (103 más a 501 más)
Uso previo de ≥ 1 no anti-TNF	Placebo	16 (21,6%)	Ref.	—	—
	Baricitinib 2 mg	35 (43,8%)	2,02 (1,23 - 3,34)	0,004	+220 por 1000 personas (50 más a 505 más)
	Baricitinib 4 mg	39 (50%)	2,31 (1,42 - 3,76)	<0,001	+283 por 1000 personas (91 más a 596 más)
Último anti-TNF usado fue adalimumab	Placebo	8 (25%)	Ref.	—	—
	Baricitinib 2 mg	15 (39%)	1,58 (0,77 - 3,24)	0,215	+145 por 1000 personas (57 menos a 560 más)
	Baricitinib 4 mg	16 (55%)	2,21 (1,11 - 4,37)	0,020	+303 por 1000 personas (28 más a 750 más)

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando R (versión 4.4.2) ejecutado a través de la interfaz RStudio (versión 2025.9.0.387). Para la estimación del riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95%, se empleó el paquete epitools (versión 0.5.10.1), utilizando la función risk ratio. Los cálculos se realizaron siguiendo el principio de análisis por intención de tratar (intention-to-treat, ITT), considerando a todos los participantes según el grupo al que fueron originalmente asignados.

Tabla 7. Riesgo relativo (RR) y riesgo atribuible (RA) de CDAI ≤ 10 puntos por subgrupo, a las 12 semanas

Subgrupo	Intervenciones	Eventos, n (%)	RR (IC 95 %)	Valor p	RA
	Placebo	19 (10,8%)	Ref.	—	—
Total	Baricitinib 2 mg	41 (23,6%)	2,18 (1,32 - 3,61)	0,002	+127 por 1000 personas (35 más a 282 más)
	Baricitinib 4 mg	49 (27,7%)	2,56 (1,58 - 4,17)	<0,001	+168 por 1000 personas (63 más a 342 más)
Uso previo de < 3 FARMESb	Placebo	18 (14%)	Ref.	—	—
	Baricitinib 2 mg	32 (25,8%)	1,85 (1,1 - 3,12)	0,026	+119 por 1000 personas (14 más a 297 más)
	Baricitinib 4 mg	40 (30,3%)	2,17 (1,32 - 3,58)	0,002	+164 por 1000 personas (45 más a 361 más)
Uso previo de ≥ 3 FARMESb	Placebo	1 (2,1%)	Ref.	—	—
	Baricitinib 2 mg	9 (18%)	8,63 (1,14 - 65,52)	0,016	+160 por 1000 personas (3 más a 979 más)
	Baricitinib 4 mg	9 (20%)	9,4 (1,24 - 71,23)	0,007	+176 por 1000 personas (5 más a 979 más)
Uso previo de al menos un anti-TNF	Placebo	16 (15,4%)	Ref.	—	—
	Baricitinib 2 mg	25 (24,5%)	1,59 (0,91 - 2,8)	0,118	+91 por 1000 personas (14 menos a 277 más)
	Baricitinib 4 mg	34 (32,7%)	2,12 (1,25 - 3,6)	0,005	+172 por 1000 personas (39 más a 400 más)
Uso previo de ≥ 2 anti-TNF	Placebo	3 (4,3%)	Ref.	—	—
	Baricitinib 2 mg	16 (22,2%)	5,33 (1,63 - 17,48)	0,002	+186 por 1000 personas (27 más a 709 más)
	Baricitinib 4 mg	14 (20%)	4,6 (1,38 - 15,3)	0,008	+155 por 1000 personas (16 más a 615 más)
Uso previo de al menos un no anti-TNF	Placebo	13 (13,1%)	Ref.	—	—
	Baricitinib 2 mg	24 (25,5%)	1,94 (1,05 - 3,59)	0,043	+123 por 1000 personas (7 más a 339 más)
	Baricitinib 4 mg	30 (31,2%)	2,38 (1,32 - 4,28)	0,003	+181 por 1000 personas (42 más a 430 más)
Uso previo de ≥ 1 no anti-TNF	Placebo	6 (8,1%)	Ref.	—	—
	Baricitinib 2 mg	17 (21,2%)	2,79 (1,17 - 6,65)	0,021	+145 por 1000 personas (14 más a 458 más)
	Baricitinib 4 mg	18 (23,1%)	2,58 (1,09 - 6,12)	0,026	+128 por 1000 personas (7 más a 415 más)

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando R (versión 4.4.2) ejecutado a través de la interfaz RStudio (versión 2025.9.0.387). Para la estimación del riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95%, se empleó el paquete epitools (versión 0.5.10.1), utilizando la función risk ratio. Los cálculos se realizaron siguiendo el principio de análisis por intención de tratar (intention-to-treat, ITT), considerando a todos los participantes según el grupo al que fueron originalmente asignados. El cálculo del RA se llevó a cabo con la calculadora web disponible en: <https://evisalud.com/calculadoragrade/>

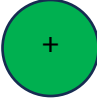
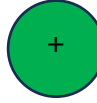
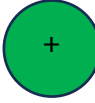
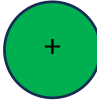
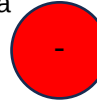
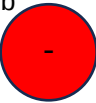
Tabla 8. Riesgo relativo (RR) y riesgo atribuible (RA) de los eventos adversos en los pacientes con uso previo de tres o más FARMEb, a las 24 semanas

Subgrupo	Intervenciones	Eventos, n (%)	RR (IC 95 %)	Valor p	RA
Eventos adversos serios	Placebo	4 (8.5%)	Ref.	—	—
	Baricitinib 2 mg	4 (8%)	0.94 (0.25 - 3.55)	1	-5 por 1000 personas (64 menos a 217 más)
	Baricitinib 4 mg	7 (15.6%)	1.83 (0.57 - 5.82)	0.349	+71 por 1000 personas (37 menos a 410 más)
Infecciones serias	Placebo	1 (2.1%)	Ref.	—	—
	Baricitinib 2 mg	3 (6%)	2.82 (0.3 - 26.17)	0.618	+38 por 1000 personas (15 menos a 529 más)
	Baricitinib 4 mg	2 (4.4%)	2.09 (0.2 - 22.24)	0.613	+23 por 1000 personas (17 menos a 446 más)
Evento adverso aparecido durante el tratamiento	Placebo	33 (70.2%)	Ref.	—	—
	Baricitinib 2 mg	42 (84%)	1.2 (0.96 - 1.49)	0.146	+140 por 1000 personas (28 menos a 298 más)
	Baricitinib 4 mg	39 (86.7%)	1.23 (0.99 - 1.54)	0.077	+161 por 1000 personas (7 menos a 298 más)
Infecciones	Placebo	17 (36.2%)	Ref.	—	—
	Baricitinib 2 mg	29 (58%)	1.6 (1.03 - 2.51)	0.042	+217 por 1000 personas (11 más a 547 más)
	Baricitinib 4 mg	21 (46.7%)	1.29 (0.79 - 2.11)	0.397	+105 por 1000 personas (76 menos a 402 más)
Muerte*	Placebo	0 (0%)	Ref.	—	—
	Baricitinib 2 mg	0 (0%)	No estimable	—	—
	Baricitinib 4 mg	1 (2.2%)	No estimable	—	—

*Se registró una muerte asociada a trombosis de la arteria basilar en un paciente de 76 años con diabetes mellitus preexistente.

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando R (versión 4.4.2) ejecutado a través de la interfaz RStudio (versión 2025.9.0.387). Para la estimación del riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95%, se empleó el paquete epitools (versión 0.5.10.1), utilizando la función risk ratio. Los cálculos se realizaron siguiendo el principio de análisis por intención de tratar (intention-to-treat, ITT), considerando a todos los participantes según el grupo al que fueron originalmente asignados. El cálculo del RA se llevó a cabo con la calculadora web disponible en: <https://evisalud.com/calculadoragrade/>

Tabla 9. Evaluación metodológica del riesgo de sesgo según el instrumento RoB 1.0 de Cochrane

Autor año	Desenlaces	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Post Hoc RA-BEACON	ACR20, CDAI $\leq$ 10 y eventos adversos						a 	b 

Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, los rojos alto riesgo de sesgo, y los amarillos riesgo de sesgo poco claro.

- Alto riesgo de sesgo debido a que el estudio corresponde a un análisis post hoc/exploratorio, en el que varios subgrupos y análisis fueron definidos o evaluados post hoc, lo que incrementa el riesgo de selección de resultados en función de los hallazgos.
- Alto riesgo de sesgo (otros sesgos) debido a la presencia de múltiples comparaciones y subgrupos pequeños, y sin un ajuste formal, lo que aumenta la probabilidad de hallazgos espurios (por azar).