



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 044-DETS-IETSI-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE BARICITINIB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA, MODERADA A SEVERA CON FALLA, INTOLERANCIA O CONTRAINDICACIÓN A DOS ANTI-TNF Y UN ANTI-CD20

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Diciembre, 2021



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Juan Rodrigo Vargas Fernández - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



REVISORES CLINICOS

- Víctor Roman Pimentel Quiroz - Médico Reumatólogo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.



CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de baricitinib para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa, moderada a severa con falla, intolerancia o contraindicación a dos anti-TNF y un anti-CD20. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 044-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

RESUMEN

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes adultos con artritis reumatoide activa, moderada a severa con respuesta inadecuada o intolerancia a dos fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) anti-TNF y un FARME anti-CD20.

Mediante la Nota N.º 264-GHNERM-ESSALUD-2020, la Dra. Claudia Selene Mora Trujillo, médico especialista en reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siguiendo la **Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto baricitinib.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO inicial, se llevó a cabo una reunión técnica con el médico especialista en reumatología, Dr. Víctor Román Pimentel Quiroz, además de los representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con artritis reumatoide activa, moderada a severa con respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación a dos anti-TNF* y un anti-CD20**
Intervención	Baricitinib 4mg cada 24 horas por vía oral en monoterapia o combinado con metotrexate.
Comparador	Tofacitinib 5mg cada 12 horas por vía oral en monoterapia o combinado con metotrexate.
Desenlace	<p>Eficacia</p> <p>Respuesta clínica (escala ACR 20/50/70)*</p> <p>Actividad de la enfermedad y remisión (DAS28-ESR/DAS28-CRPhs**/SDAI†/CDAI§)</p> <p>Respuesta radiográfica (mTSS) ¶</p> <p>Respuesta de la función física (HAQ-DI)±</p> <p>Seguridad</p> <p>Eventos adversos</p> <p>Calidad de vida</p>

* Por ejemplo, los disponibles en EsSalud (infiximab, etanercept)

** Por ejemplo, los disponibles en EsSalud (rituximab)

* *American College of Rheumatology Score (ACR)*, es un instrumento que mide la eficacia de los tratamientos para la artritis reumatoide. Los criterios de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70, reflejan una mejora de los signos y síntomas del 20, 50 o 70 %, con respecto a los valores iniciales o al menos una mejora del 20, 50 o 70 % en tres de los cinco criterios: escala del dolor analógica, medida de la capacidad funcional, evaluación global del paciente, evaluación global del médico y valor de la velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva.

** *Disease Activity Score-28*, es un instrumento utilizado para monitorear la actividad de la enfermedad evaluando 28 articulaciones, luego del tratamiento. Los valores del puntaje DAS-28 van de 0 a 9.4, donde un valor < 2.6 indica la remisión de la enfermedad.

† *Simplified Disease Activity Index*, es un instrumento utilizado para medir la actividad de la enfermedad. Los valores van de 0.1 a 86, donde los valores ≤ 3.3 indican remisión, valores de 3.4 a 11 indican actividad baja, valores entre 11 y 26 indican actividad moderada y valores > 26 indican actividad alta.

§ *Clinical Disease Activity Index*, es un instrumento utilizado para medir la actividad de la enfermedad que no utiliza los valores de PCR o VSG para obtener el puntaje final. Los valores van de 0.1 a 76, donde valores ≤ 2.8 indican remisión de la enfermedad, valores de 2.8 a 10 indican baja actividad, valores entre 10 y 22 indican actividad moderada, y valores > 22 indican actividad alta.

¶ *van der Heijde Modified Total Sharp Score*, es un instrumento utilizado para medir la progresión radiográfica, compuesto por el puntaje de erosión y del estrechamiento del espacio articular.

± *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, versión simplificada del índice HAQ. Los valores van de 0 a 3, donde los valores más altos indican mayor discapacidad.

II. ASPECTOS GENERALES

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, de naturaleza autoinmune, caracterizada por una inflamación poliarticular simétrica que empieza, generalmente en articulaciones pequeñas y se extiende a articulaciones más grandes (Smolen et al., 2018). La AR es considerada una enfermedad multifactorial donde intervienen factores genéticos y ambientales, que influyen en la prevalencia de la enfermedad en diferentes regiones del mundo (Shapira et al., 2010; Smolen et al., 2018). Esta enfermedad afecta al 0.46 % de la población mundial (Almutairi et al., 2021) y varía entre regiones, donde Norteamérica (377.6 casos prevalentes por 100 000 personas), Europa Occidental (346.8 casos prevalentes por 100 000 personas) y el Caribe (338.9 casos prevalentes por 100 000 personas) tienen las cifras más altas de esta enfermedad. Afecta más a las mujeres, las cuales tienen tres veces más riesgo de sufrir AR (van Vollenhoven, 2009), y suele presentarse con mayor frecuencia entre los 35 y 50 años (Wolff, 2007).

El manejo farmacológico de la AR se basa en el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), glucocorticoides y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Estos tratamientos tienen por objetivo lograr la remisión o control de la enfermedad; la cual debe alcanzarse a los seis meses de tratamiento (Aletaha & Smolen, 2018). El tratamiento temprano y oportuno con FARME pueden evitar o enlentecer la progresión del daño articular en el 90 % de los pacientes previniendo la progresión del daño articular y la discapacidad física irreversible (Aletaha & Smolen, 2018).

Los FARME se clasifican en sintéticos y biológicos. Los FARME sintéticos comprenden a los sintéticos convencionales (metotrexate, sulfasalazina, leflunomida e hidroxicloroquina) y sintéticos dirigidos (que comprenden a los inhibidores de la janus quinasa, anti-JAK, como tofacitinib y baricitinib. Los FARME biológicos comprenden moléculas que actúan en una vía específica del sistema inmune, tales como: los inhibidores del factor de necrosis tumor (anti-TNF), los inhibidores de interleucina-6 (anti-IL-6) y los agentes de depleción de las células B (anti-CD20). El uso de cada grupo de FARME depende de la severidad de la enfermedad, respuesta al tratamiento del paciente y los factores pronósticos individuales (Aletaha & Smolen, 2018).

Los pacientes con AR atendidos en EsSalud tienen disponibles varios agentes biológicos incluyendo dos anti-TNF (infliximab y etanercept) y un anti-CD20 (rituximab). Sin embargo, una proporción de los pacientes fallan consecutivamente a estos tres agentes biológicos y requieren de un cuarto agente terapéutico disponible. Actualmente, mediante el Dictamen Preliminar N.º 037-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 ¹, se dispone de tofacitinib en la institución para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa, moderada a severa con respuesta inadecuada, intolerancia o falla a dos FARME anti-TNF y un FARME anti-CD20. En el contexto de EsSalud, no existe otra alternativa terapéutica aprobada para el tratamiento de pacientes con AR que pueda ser utilizada en lugar de tofacitinib. Por ello, mediante la Nota N.º 264-GHNERM-ESSALUD-2020, se solicitó la evaluación de baricitinib, el cual, es un medicamento que pertenece al mismo grupo farmacológico de tofacitinib, posee un mecanismo de acción similar y está indicado en el grupo de pacientes que se está evaluando en el presente dictamen.

En el Perú, baricitinib cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación de Olumiant®, descrito en la Tabla 2 (DIGEMID, 2021). Sin embargo, baricitinib no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Tabla 2. Registro sanitario de baricitinib en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Laboratorio	Presentación	Costo	Costo anual
Olumiant®	EE05942	Lilly del caribe inc.	Tableta de 4 mg	S/ 178.58 (*)	S/ 65,181.70
Olumiant®	EE05943	Lilly del caribe inc.	Tableta de 2 mg	--	--

(*) Obtenido del Observatorio de precios de DIGEMID (<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>). Fecha de acceso: 28 de octubre de 2021.

¹ Eficacia y seguridad de tofacitinib, abatacept, tocilizumab y adalimumab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa con falla a anti-TNF y anti-CD20. Dictamen Preliminar N.º 037-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. Lima-Perú. 2018

En ese sentido, el objetivo del presente documento es evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes adultos con artritis reumatoide activa, moderada a severa con respuesta inadecuada o intolerancia a dos FARME anti-TNF y un FARME anti-CD20.

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica amplia y exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de baricitinib para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa, moderada a severa con respuesta inadecuada o intolerancia a dos FARME anti-TNF y un FARME anti-CD20.

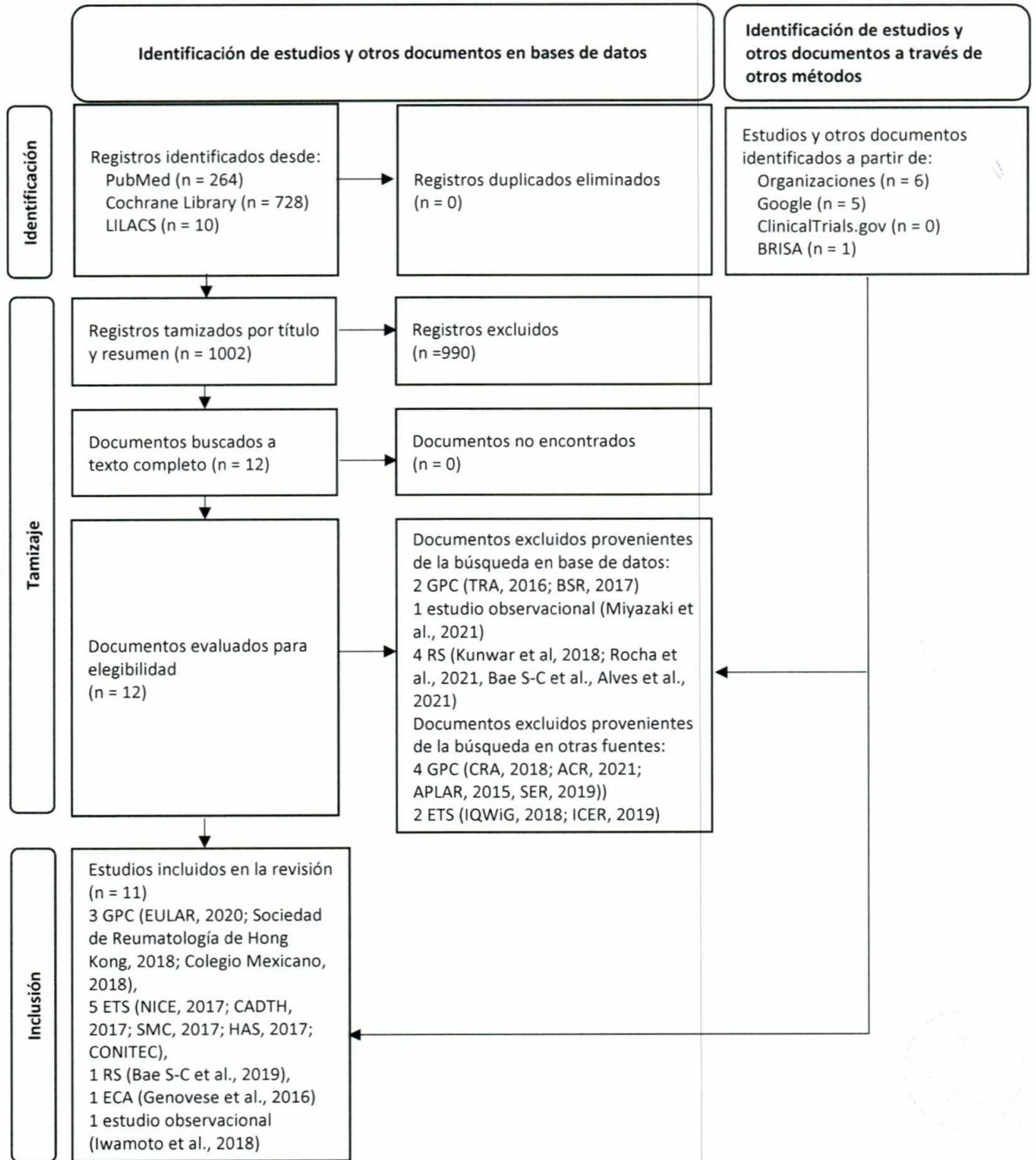
La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos bibliográficas PubMed, The Cochrane Library y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud). Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de la información generada en las páginas web de grupos o instituciones que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como: el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Haute Autorité de Santé* (HAS), el *Institute for Quality and Efficiency in HealthCare* (IQWiG), el *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) y en la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y en las principales instituciones o sociedades especializadas en reumatología: el *American College of Rheumatology* (ACR), la *European League Against Rheumatism* (EULAR), la *British Society for Rheumatology* (BSR), y el *Japan College of Rheumatology* (JCR). Además, se llevó a cabo una búsqueda manual en el motor de búsqueda Google utilizando los términos: *rheumatoid arthritis guidelines*; revisando en las diez primeras páginas de resultados, a fin de poder identificar otras publicaciones de relevancia que pudiesen haber sido omitidas por la estrategia de búsqueda o que no hayan sido publicadas en las bases de datos bibliográficas consideradas. Finalmente, se realizó una búsqueda manual en la página web de registro de ensayos clínicos (ECA) www.clinicaltrials.gov, para identificar ensayos clínicos aleatorios (ECA) en curso o que no hayan sido publicados aún.

Se elaboraron estrategias de búsqueda sensibles en bases de datos bibliográficas y sitios web para obtener la evidencia científica que permita responder a la pregunta PICO. Las estrategias de búsqueda incluyeron términos relacionados con la intervención, población de interés y tipo de estudio. Se emplearon términos MeSH², así como, términos generales de lenguaje libre, junto con operadores booleanos para cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsqueda en PubMed, The Cochrane Library y LILACS junto con los resultados obtenidos y estudios seleccionados se encuentran en las Tablas 1, 2 y 3 de la sección Material suplementario y en la Figura 1.

² Término MeSH: Es el acrónimo de Medical Subject Headings, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LiLACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; TRA: Thai Rheumatism Association; BSR: Brazilian Society of Rheumatology; CRA: Chinese Rheumatology Association; SER: Sociedad Española de Reumatología. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

Luego de la búsqueda bibliográfica hasta noviembre de 2021 se identificaron: tres guías de práctica clínica (GPC) (EULAR, Sociedad de Reumatología de Hong Kong y Colegio Mexicano de Reumatología), cinco evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) (NICE, CADTH, SMC, HAS y CONITEC), una revisión sistemática con metaanálisis en red (Bae S-C et al., 2018), un ECA fase III (Genovese et al., 2016) y un estudio observacional (Iwamoto et al., 2018). Los desenlaces de interés fueron: respuesta clínica (escala ACR 20/50/70), actividad de la enfermedad y remisión (DAS28-VSG/DAS28-PCR/SDAI/CDAI), respuesta radiográfica (mTSS), respuesta de la función física (HAQ-DI), eventos adversos y calidad de vida.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

- La AR es una enfermedad crónica, degenerativa y sin terapia curativa, que puede progresar a una discapacidad física irreversible y comprometer la calidad de vida y funcionalidad de la persona. Actualmente, EsSalud cuenta con tofacitinib como una alternativa para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa, moderada a severa con respuesta inadecuada, intolerancia o falla a dos FARME anti-TNF y un FARME anti-CD20³. Sin embargo, baricitinib podría ser otra alternativa terapéutica cuando los pacientes fallan consecutivamente a estos tres agentes biológicos y requieren de un cuarto agente terapéutico.
- Las GPC realizadas por la EULAR, y la Hong Kong Society of Rheumatology, recomiendan el uso de FARME biológicos o un anti-JAK de la misma o diferente clase en las siguientes condiciones: a) en pacientes que han fallado a un primer FARME biológico o un anti-JAK, y b) cuando los pacientes vuelven a fallar a un FARME biológico o un anti-JAK en reiteradas ocasiones. Por ello, cuando los pacientes fallan reiteradas veces a estos dos grupos farmacológicos pueden hacer uso de un FARME biológico o un anti-JAK. Se debe resaltar que, estas GPC no brindan una secuencia de uso de los biológicos cuando los pacientes fallan en más de dos oportunidades a estos medicamentos ni detalla qué biológicos deben ser utilizados. Por último, la GPC realizada por el Colegio Mexicano de Reumatología solo emite recomendaciones sobre el perfil de seguridad de los anti-JAK sin evidencia comparativa entre tofacitinib y baricitinib. De esta manera, se puede establecer que las GPC no han brindado una secuencia de uso de los biológicos, y no se puede establecer qué biológico debe recibir la paciente luego de haber fallado a tres FARME biológicos, de lo que se deduce que tanto tofacitinib como baricitinib se constituyen como alternativas posibles.

³ Eficacia y seguridad de tofacitinib, abatacept, tocilizumab y adalimumab en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide activa moderada a severa con falla a anti-TNF y anti-CD20. Dictamen Preliminar N° 037-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018.

- Con respecto a las ETS de NICE, CADTH, SMC, HAS y CONITEC, las cinco recomendaron el uso de baricitinib como una de las alternativas que se tienen para el tratamiento de pacientes adultos con AR activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más FARME (en el caso de la CADTH, se utiliza junto con metotrexate y a una dosis máxima de 2 mg); basándose en el efecto clínico (tasa de respuesta ACR20, DAS-28 y HAQ-DI) y en un acuerdo de confidencialidad para la reducción en el precio del medicamento (sobre todo en el caso de NICE, SMC y CONITEC). Es importante mencionar que, todas estas ETS realizaron sus evaluaciones utilizando los ECA pivótales de baricitinib, los cuales, no comparan baricitinib vs. tofacitinib (comparador del presente dictamen); sino baricitinib vs. adalimumab (FARME biológico) o FARME convencionales. Por lo tanto, las recomendaciones de las ETS no descartan el uso de tofacitinib, en favor de baricitinib.
- En relación a la eficacia clínica, el estudio pivotal de baricitinib realizado por Genovese et al. (Genovese et al., 2016) mostró que la proporción de pacientes que recibió una dosis de 4 mg de baricitinib tuvo una mayor tasa de respuesta ACR20, DAS 28-PCR y HAQ-DI comparado con el grupo que recibió placebo ($p < 0.001$) a las 12 semanas de seguimiento. A pesar de que estas comparaciones muestran la superioridad de baricitinib sobre placebo, un estudio observacional realizado por Iwamoto et al. (Iwamoto et al., 2021) evaluó el uso de baricitinib frente a tofacitinib (como comparador principal de la pregunta PICO), donde señalan que no hubo diferencias significativas en la puntuación media DAS28 (-0.04 ; intervalo de confianza [IC] al 95%, -0.35 a 0.28), ni en la tasa de remisión a partir del SDAI (21.1 % en el grupo tofacitinib vs. 27.2 % en el grupo baricitinib, Riesgo Relativo [RR]: 0.78; IC 95%: 0.49 a 1.24) y CDAI (18.0 % en el grupo tofacitinib vs. 22.2 % en el grupo baricitinib, RR: 0.81; IC 95%: 0.48 a 1.37) entre ambos brazos de tratamiento a las 24 semanas de seguimiento. Asimismo, dentro de las comparaciones indirectas del metaanálisis en red realizado por Bae et al. (Bae & Lee, 2019) que evaluó al ACR20 como único desenlace de eficacia, se observa que no hay una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respuesta ACR20 entre tofacitinib y baricitinib (Odds Ratio [OR]: 1.21; IC 95%: 0.75 a 2.02). De esta manera, la eficacia de ambos tratamientos es comparable y no se puede establecer la superioridad de un tratamiento sobre el otro.
- En cuanto al perfil de seguridad de baricitinib, el estudio pivotal de baricitinib realizado por Genovese et al. (Genovese et al., 2016) mostró que 11 de 177 pacientes tuvo eventos adversos serios durante el estudio, con un RR al compararse al placebo de 1.10; IC 95%: 0.97 a 1.25 ($p = 0.154$)⁴. Esta cifra se comparó con los resultados del ECA de fase IV "Safety Study Of Tofacitinib

⁴ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de Stata: csi 11 13 166 163

*Versus Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis*⁵ publicado en la plataforma ClinicalTrials.gov, que evaluó la seguridad de tofacitinib en dos dosis (5 mg y 10 mg) frente a un anti-TNF, donde 49 de 1455 pacientes tuvo eventos adversos serios con un RR: 0.84; IC 95%: 0.39 a 1.83 ($p = 0.662$)⁶. Los intervalos de confianza de los riesgos relativos engloban el uno (1), lo que indica que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos. Asimismo, Iwamoto et al. (Iwamoto et al., 2021) mostró que la tasa de incidencia de eventos adversos totales fue similar entre baricitinib y tofacitinib. En relación a los eventos adversos serios, una comparación indirecta de un metaanálisis en red realizado por Bae et al. (Bae & Lee, 2019), reportó que no se observó diferencia significativa entre baricitinib y tofacitinib (OR: 0.71; IC 95%: 0.30 a 1.84).

- A pesar de que, el ECA de fase IV "*Safety Study Of Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis*"⁷, muestra que tofacitinib tiene mayor riesgo de infarto de miocardio no fatal (HR: 2.32; IC 95%: 1.02 – 5.30), cáncer, especialmente de pulmón (HR: 1.84 %; IC 95%: 0.74 – 4.62) y linfoma (HR: 3.99 %; IC 95%: 0.45 – 35.70) en comparación a los anti-TNF, la evidencia que proviene de Alves et al. (Alves et al., 2021), indica que la seguridad entre tofacitinib y baricitinib son comparables. Específicamente, Alves et al. realizaron un metanálisis en red, donde una comparación indirecta entre tofacitinib y baricitinib sobre los eventos cardiovasculares y tromboembólicos, reportó que no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de tromboembolismo venoso (OR: 0.31; IC 95%: 0.04 a 2.15), eventos adversos cardiovasculares mayores (OR: 0.96; IC 95%: 0.19 a 5.00) y cualquier evento cardiovascular (OR: 1.01; IC 95%: 0.24 a 4.29) entre ambos medicamentos. Por ello, con la evidencia evaluada se podría establecer que el perfil de seguridad es similar entre ambos medicamentos.
- Tomando en cuenta la evidencia que sostiene que baricitinib y tofacitinib presentan una eficacia y perfil de seguridad similar como terapia en pacientes adultos con artritis reumatoide activa, moderada a severa con respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación a dos anti-TNF y un anti-CD20, para efectos de la presente evaluación se realizó un análisis de costo-minimización, limitado al costo del medicamento, mediante el cual se estimó que el costo anual del tratamiento de la AR con tofacitinib 5 mg fue de S/ 35,916.00⁸, mientras que el costo de baricitinib 4 mg fue de S/ 65,181.70⁹. Así, el costo anual de baricitinib sería casi el doble del costo de tofacitinib por paciente tratado en el lapso de un año. Por lo tanto, el costo de oportunidad favorecería el uso de tofacitinib ya que,

⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02092467?view=results>

⁶ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de Stata: csi 373 339 1082 1112

⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02092467?view=results>

⁸ Obtenido del sistema SAP de EsSalud

⁹ Obtenido del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos de DIGEMID

la indicación y financiación de baricitinib en lugar de tofacitinib para el tratamiento de AR sin ganar beneficios adicionales para la salud de los pacientes, resultaría en gasto injustificado de recursos.

- Con todo lo expuesto, se han valorado los siguientes aspectos: i) la AR es una enfermedad crónica, degenerativa y sin terapia curativa, ii) actualmente, EsSalud cuenta con tofacitinib como una alternativa de tratamiento para estos pacientes, iii) de las GPC incluidas, EULAR, y Hong Kong Society of Rheumatology recomiendan el uso de baricitinib y tofacitinib, sin considerar preferencia o un orden de uso entre ambos medicamentos, iv) las cinco ETS recomiendan el uso de baricitinib en la población objetivo del presente dictamen, sin embargo, la recomendación está sujeta a un acuerdo confidencial del precio de baricitinib, y ninguna lo compara frente a tofacitinib v) los resultados de un estudio observacional realizado por Iwamoto et al. y un metanálisis en red realizado por Bae et al. reportan que la eficacia y seguridad de tofacitinib y baricitinib son comparables, y vi) el costo anual de tofacitinib es casi la mitad del costo de baricitinib.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de baricitinib en pacientes adultos con artritis reumatoide activa, moderada a severa con respuesta inadecuada o intolerancia a dos FARME anti-TNF y un FARME anti-CD20, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Se recomienda a los especialistas que, en caso de identificar nueva evidencia que responda a la población de la PICO de interés, envíen sus propuestas para ser evaluadas en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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>

Almutairi, K., Nossent, J., Preen, D., Keen, H., & Inderjeeth, C. (2021). The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatology International*, 41(5), 863–877. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04731-0>

Alves, C., Penedones, A., Mendes, D., & Marques, F. B. (2021). Risk of Cardiovascular and Venous Thromboembolic Events Associated With Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001804>

Bae, S. C., & Lee, Y. H. (2019). Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*, 78(6). <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0531-5>

DIGEMID. (2021). *Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos*. 2021. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

European Medicines Agency. (2017). *Xeljanz*. 2017. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz>

Food and Drug Administration. (2013). *APPLICATION NUMBER: NDA 20-3214/S002*. 2013. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/203214orig1s002.pdf

Genovese, M. C., Kremer, J., Zamani, O., Ludivico, C., Krogulec, M., Xie, L., Beattie, S. D., Koch, A. E., Cardillo, T. E., Rooney, T. P., Macias, W. L., de Bono, S., Schlichting, D. E., & Smolen, J. S. (2016). Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, 374(13), 1243–1252. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507247>

Iwamoto, N., Sato, S., Kurushima, S., Michitsuji, T., Nishihata, S., Okamoto, M., Tsuji, Y., Endo, Y., Shimizu, T., Sumiyoshi, R., Suzuki, T., Okada, A., Koga, T., Kawashiri, S.-Y., Fujikawa, K., Igawa, T., Aramaki, T., Ichinose, K., Tamai, M., ... Kawakami, A. (2021). Real-world comparative effectiveness and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 23(1), 197. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02582-z>

Shapira, Y., Agmon-Levin, N., & Shoenfeld, Y. (2010). Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 6(8), 468–476. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.86>

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>

van Vollenhoven, R. F. (2009). Sex differences in rheumatoid arthritis: more than meets the eye. *BMC Medicine*, 7, 12. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-12>

Wolff, D. (2007). *Rheumatoid Arthritis* (S. J. Enna & D. B. B. T. T. C. P. R. Bylund (eds.); pp. 1–11). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.60676-2>

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 24 de noviembre de 2021	
Estrategia	#1 (Arthritis, Rheumatoid[Mesh] OR Rheumatoid Arthrit*[tiab]) AND (Baricitinib[Supplementary Concept] OR Baricitinib[tiab] OR Olumiant[tiab] OR Tofacitinib[Supplementary Concept] OR Tofacitinib[tiab] OR Tasocitinib[tiab] OR Xeljanz[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	264

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
	Fecha de búsqueda: 24 de noviembre de 2021	
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	6338
	#2 (Rheumatoid NEAR/3 Arthrit*):ti,ab,kw	17313
	#3 #1 OR #2	17620
	#4 Baricitinib:ti,ab,kw	499
	#5 Olumiant:ti,ab,kw	29
	#6 Tofacitinib:ti,ab,kw	866
	#7 Tasocitinib:ti,ab,kw	21
	#8 Xeljanz:ti,ab,kw	19
	#9 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	1384
	#10 #3 AND #9	728

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS	Resultado
	Fecha de búsqueda: 24 de noviembre de 2021	
Estrategia	#1 (MH Arthritis, Rheumatoid OR Arthriti\$ OR Artritis OR Artrite) AND (Baricitinib OR Olumiant OR Tofacitinib OR Tasocitinib OR Xeljanz) [Words]	10