



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de baricitinib (Olumiant®) en artritis reumatoide

IPT, 35/2017. V1

Fecha de publicación: 19 de octubre de 2017¹

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria de etiología autoinmune que se caracteriza por la inflamación crónica de la membrana sinovial, la cual conduce a la destrucción progresiva de las estructuras articulares. La sintomatología típica consiste en dolor, tumefacción y rigidez articular, junto con la limitación funcional de las articulaciones afectadas. Puede haber también manifestaciones extra-articulares (fatiga, anorexia, nódulos subcutáneos, serositis o vasculitis). (1)

Su prevalencia a nivel mundial es de aproximadamente 1% de la población mundial, con una incidencia anual de 36/100.000 en mujeres y 14/100.000 en hombres. (2)

La prevalencia en España (adultos) es del 0,5% oscilando entre un 0,2% en hombres y un 0,8% en mujeres, con un pico de frecuencia entre la franja de edad de los 40-60 años. (3) Con respecto a la incidencia, los datos disponibles sitúan la incidencia anual de AR en 8,3 casos/100000, siendo 11,3 casos/100000 en mujeres y 5,2 casos/100000 en hombres. (4)

La AR representa un problema de salud relevante tanto para el propio paciente como para la sociedad y el sistema nacional de salud, ya que la AR es responsable de hasta un 5% de las incapacidades laborales en España. (5)

Se recomienda que el tratamiento de la AR se aborde de forma multidisciplinar, con especial énfasis en el inicio del tratamiento farmacológico específico de forma temprana. (6)

El tratamiento debe estar dirigido a alcanzar un estado de remisión clínica sostenida o, en su defecto, un grado de baja actividad inflamatoria de forma persistente evaluado por índices objetivos y validados. Este último puede ser un objetivo en pacientes con AR de larga evolución.

El abordaje farmacológico incluye el uso de medicamentos dirigidos al control de los síntomas a corto plazo [antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ±corticoides] y el inicio simultáneo de una estrategia de medicamentos modificadores de la enfermedad (FAME). (6)

Los FAME son medicamentos de acción relativamente lenta que además de proporcionar control sintomático han demostrado evitar la progresión del daño estructural e inducir la remisión de la enfermedad. En la actualidad, los FAME se dividen en tres grandes grupos: FAME sintéticos convencionales [(metotrexato (MTX), leflunomida, hidroxilcloroquina o sulfasalazina); FAME biológicos [agentes anti-factor de necrosis tumoral o anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab (ADA), certolizumab, golimumab), abatacept (anti-CTLA4), tocilizumab (anti-IL-6) y rituximab (anti-CD20)]; y FAME sintéticos dirigidos (baricitinib y tofacitinib). (7)

Las recomendaciones actualmente vigentes en nuestro país, recomiendan utilizar de forma temprana FAME convencionales, como tratamiento de inicio de la AR. Dentro de los FAME convencionales,

el MTX sigue siendo el medicamento de elección. Cuando no se obtiene una respuesta adecuada al tratamiento con MTX, se pueden utilizar otros FAME sintéticos en terapia secuencial o combinada o añadir un biológico, en función de las características del paciente y la presencia de factores de mal pronóstico. (8)

BARICITINIB (OLUMIANT®)

Baricitinib está autorizado para el tratamiento de AR activa moderada-grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerantes a uno o más FAME. Baricitinib puede utilizarse en monoterapia o en combinación con MTX. (9)

La dosis recomendada de baricitinib es de 4mg/día, vía oral. La dosis adecuada en ancianos (≥ 75 años), pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes y pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina [CICr] 30-60mL/min) es de 2mg/día. La dosis de 2mg/día también puede considerarse en pacientes con control sostenido de la actividad de la enfermedad.

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

El tratamiento con baricitinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave ni en pacientes con un CICr <30 mL/min.

Farmacología

Baricitinib es un inhibidor reversible y selectivo de la kinasa Janus tipos 1 y 2 (JAK1 y JAK2). Estas enzimas transducen señales intracelulares involucradas en la hematopoyesis, la inflamación y la función inmune.

Eficacia

La eficacia de baricitinib se evaluó en cuatro estudios fase III, aleatorizados, doble-ciego, dos de ellos con una duración de 24 semanas (RA-BUILD, RA-BEACON) y los otros dos con una duración de 52 semanas (RA-BEGIN, RA-BEAM). (10) Las características principales del diseño de estos estudios se resumen en la tabla 1.

De acuerdo a los criterios de inclusión, los pacientes debían tener AR con actividad moderada-grave según los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR)/ Liga Europea frente al Reumatismo (EULAR) 2010 y presentar al menos 6 articulaciones dolorosas y 6 articulaciones inflamadas al iniciar el tratamiento.

Con respecto a tratamientos previos, la población incluida en cada estudio tenía las siguientes características:

- Estudio RA-BEGIN: pacientes *naïve* a MTX y a otros FAME convencionales y biológicos;
- Estudio RA-BEAM: pacientes con respuesta inadecuada a MTX y *naïve* para biológicos;
- Estudio RA-BUILD: pacientes con respuesta inadecuada o intolerantes a al menos un FAME convencional y *naïve* para biológicos;
- Estudio RA-BEACON: pacientes con respuesta inadecuada o intolerantes a al menos un FAME biológico, incluyendo al menos un anti-TNF. Estos pacientes tenían tratamiento de fondo con FAME convencionales (MTX, leflunomida, hidroxilcloroquina o sulfasalazina).

Todos los ensayos pivotaes incluyeron placebo como control, excepto el ensayo RA-BEGIN, que al incluir pacientes *naïve* a MTX, empleó este medicamento como control activo. Adicionalmente, el ensayo RA-BEAM incluyó como objetivo secundario una comparación directa frente a adalimumab.

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 4 de julio de 2017.

El objetivo principal de los estudios controlados con placebo (RA-BEAM, RA-BUILD, RA-BEACON) fue comparar la eficacia de baricitinib (4mg) frente a placebo en función del ACR20 en la semana 12 de tratamiento. El objetivo principal del estudio en pacientes *naïve* a MTX (RA-BEGIN) fue demostrar la no inferioridad de baricitinib (4mg) frente a MTX (ambos en monoterapia) en función del ACR20 en la semana 24 de tratamiento.

Aquellos pacientes que completaron los estudios fase 3, tenían la posibilidad de participar en el estudio de extensión a largo plazo, hasta un máximo de 4 años de tratamiento continuado. En la fase de extensión, aquellos pacientes con datos de baja actividad y estables, se aleatorizaron a mantener la dosis de 4mg/día o a reducir la dosis a 2mg/día.

Tabla 1: Resumen del diseño de los estudios pivotaes (9)

Nombre Ensayo (Duración)	Población (Número)	Brazos de tratamiento	Resumen de las principales medidas de resultado
RA-BEGIN (52 semanas)	Naïve a MTX ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 4 mg QD + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Variable primaria: ACR20 a la semana 24 • Función física (HAQ-DI) • Progresión radiográfica (mTSS) • Baja actividad de la enfermedad y Remisión (SDAI)
RA-BEAM (52 semanas)	MTX-RI ² (1305)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Adalimumab 40 mg SC Q2W • Placebo <p>Todos los pacientes con tratamiento de fondo con MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Variable primaria: ACR20 a la semana 12 • Función física (HAQ-DI) • Progresión radiográfica (mTSS) • Baja actividad de la enfermedad y Remisión (SDAI) • Rigidez Matutina de las Articulaciones
RA-BUILD (24 semanas)	FAMEc-RI ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • Placebo <p>Tratamiento de fondo con FAMEc⁴ a una dosis estable al ser incluidos en el ensayo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Variable primaria: ACR20 a la semana 12 • Función física (HAQ-DI) • Baja actividad de la enfermedad y remisión (SDAI) • Progresión radiográfica (mTSS) • Rigidez Matutina de las Articulaciones
RA-BEACON (24 semanas)	antiTNF-RI ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • Placebo <p>Tratamiento de fondo con FAMEc⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Variable primaria: ACR20 a la semana 12 • Función física (HAQ-DI) • Baja actividad de la enfermedad y Remisión (SDAI)

¹ Pacientes que habían recibido menos de 3 dosis de MTX; ² naïve a otros FAMEs convencionales o biológicos; ³ Pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada a MTX (+/- otros FAMEc); ⁴ naïve a biológicos; ⁵ Pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada o fueron intolerantes a ≥ 1 FAMEc; ⁶ naïve a biológicos; ⁷ Pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada o fueron intolerantes a ≥ 1 FAMEb; incluyendo al menos un antiTNF; ⁸ Los FAMEc concomitantes más frecuentes incluyeron MTX, hidroxicloroquina, leflunomida y sulfasalazina.

Resultados

En los estudios se incluyeron un total de 3.100 pacientes, aleatorizados a MTX, placebo, adalimumab, baricitinib 2mg o baricitinib 4mg.

La media de edad fue de 49,9-55,7 años y aproximadamente el 78% de pacientes eran mujeres.

La mediana de tiempo desde el diagnóstico de AR se encontraba entre los 0,2 años (estudio RA-BEGIN) y los 10,7 años (estudio RA-BEACON). En la inclusión, los pacientes presentaban una media de 13,8-15,9 articulaciones dolorosas y 9,8-11,9 articulaciones inflamadas, de un máximo de 28 articulaciones evaluadas.

Los principales resultados de eficacia se resumen en la tabla 2.

En los 4 estudios, el tratamiento con baricitinib 4mg/día produjo mejorías estadísticamente significativas en los signos y síntomas de la AR, como determinaron los criterios de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70, en comparación con el placebo, metotrexato o adalimumab, en la semana 12 (tabla 2).

Los resultados del resto de variables secundarias en los 4 estudios fueron consistentes (tabla 2).

Tabla 2: resumen de resultados de los estudios pivotaes (10)

Ensayo	RA-BEGIN Pacientes naïve a MTX			RA-BEAM Pacientes MTX-RI			RA-BUILD Pacientes FAMEc-RI			RA-BEACON Pacientes antiTNF-RI		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
Semana 12	59 %	79 %**	77 %**	40 %	70 %***	61 %**	39 %	66 %**	62 %**	27 %	49 %**	55 %**
Semana 24	62 %	77 %**	78 %**	37 %	74 %***	66 %**	42 %	61 %**	65 %**	27 %	45 %**	46 %**
Semana 52	56 %	73 %**	73 %**		71 %*	62 %						
ACR50:												
Semana 12	33 %	55 %**	60 %**	17 %	45 %***	35 %**	13 %	33 %**	34 %**	8 %	20 %**	28 %**
Semana 24	43 %	60 %**	63 %**	19 %	51 %**	45 %**	21 %	41 %**	44 %**	13 %	23 %*	29 %**
Semana 52	38 %	57 %**	62 %**		56 %*	47 %						
ACR70:												
Semana 12	16 %	31 %**	34 %**	5 %	19 %**	13 %**	3 %	18 %**	18 %**	2 %	13 %**	11 %**
Semana 24	21 %	42 %**	40 %**	8 %	30 %**	22 %**	8 %	25 %**	24 %**	3 %	13 %**	17 %**
Semana 52	25 %	42 %**	46 %**		37 %	31 %						
DAS28-PCRus $\leq 3,2$:												
Semana 12	30 %	47 %**	56 %**	14 %	44 %***	35 %**	17 %	36 %**	39 %**	9 %	24 %**	32 %**
Semana 24	38 %	57 %**	60 %**	19 %	52 %**	48 %**	24 %	46 %**	52 %**	11 %	20 %**	33 %**
Semana 52	38 %	57 %**	63 %**		56 %*	48 %						
DAS28-VSG $\leq 3,2$:												
Semana 12	15 %	21 %	34 %**	7 %	24 %**	21 %**	7 %	21 %**	22 %**	4 %	13 %**	12 %**
Semana 24	23 %	36 %**	39 %**	10 %	32 %**	34 %**	10 %	29 %**	32 %**	7 %	11 %	17 %**
Semana 52	27 %	36 %	45 %**		39 %	36 %						
SDAI $\leq 3,3$:												
Semana 12	6 %	14 %*	20 %**	2 %	8 %**	7 %**	1 %	9 %**	9 %**	2 %	2 %	5 %
Semana 24	10 %	22 %*	23 %**	3 %	16 %**	14 %**	4 %	17 %**	15 %**	2 %	5 %	9 %**
Semana 52	13 %	25 %*	30 %**		23 %	18 %						
CDAI $\leq 2,8$:												
Semana 12	7 %	14 %*	19 %**	2 %	8 %**	7 %**	2 %	10 %**	9 %**	2 %	3 %	6 %
Semana 24	11 %	21 %**	22 %**	4 %	16 %**	12 %**	4 %	15 %**	15 %**	3 %	5 %	9 %**
Semana 52	16 %	25 %*	28 %**		22 %	18 %						
HAQ-DI Diferencia Mínima Clínicamente Importante (disminución en la puntuación HAQ-DI $\geq 0,30$):												
Semana 12	60 %	81 %**	77 %**	46 %	68 %**	64 %**	44 %	60 %**	56 %**	35 %	48 %**	54 %**
Semana 24	66 %	77 %**	74 %	37 %	67 %**	60 %**	37 %	58 %**	55 %**	24 %	41 %**	44 %**
Semana 52	53 %	65 %*	67 %**		61 %	55 %						

Nota: Las proporciones de respondedores en cada momento de evaluación se basan en aquellos inicialmente aleatorizados a tratamiento (N). Los pacientes que abandonaron o que recibieron tratamiento de rescate fueron considerados como no respondedores a partir de entonces. Abreviaturas: ADA = adalimumab; MTX = metotrexato; OLU = Olumiant; PBO = Placebo * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ vs. placebo (vs. MTX para el ensayo RA-BEGIN) † $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ vs. Adalimumab.

Los datos disponibles, en términos de ACR20, ACR50 y ACR70, indican que la eficacia de baricitinib se mantiene hasta los 2 años de tratamiento (9,10).

En el subgrupo de pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF, incluidos en el estudio RA-BEACON, los resultados (medidos por respuesta ACR20 en la semana 12) fueron consistentes con los observados en el resto de estudios.

La progresión del daño articular también se vio reducida con el tratamiento con baricitinib, tal y como sugieren los resultados radiológicos (tabla 3).

Con respecto a la respuesta de la función física, el tratamiento con baricitinib, \pm FAME convencionales, mejoró la función física (evaluada mediante el Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud [HAQ-DI]) frente a los comparadores (placebo, MTX, adalimumab), en las semanas 12, 24 y 52. La proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría HAQ-DI $\geq 0,30$ fue también mayor con baricitinib en comparación con placebo o MTX en la semana 12 (Tabla 2). Las mejorías se observaron a partir de la semana 1, y en los ensayos RA-BEGIN y RA-BEAM se mantuvieron hasta 52 semanas. En relación a la calidad de vida, los pacientes tratados con baricitinib notificaron mejorías en la calidad de vida (medida con el cuestionario de Salud [SF-36]) y en fatiga (medida con la escala de Fatiga para la Evaluación Funcional en el Tratamiento de Enfermedades Crónicas [FACIT-F]).

Tabla 3 Cambios radiológicos (10)

Ensayo	RA-BEGIN Pacientes naïve a MTX			RA-BEAM Pacientes MTX-RI			RA-BUILD Pacientes FAMEc-RI		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO ^a	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
Índice Total de Sharp modificado, cambio medio desde el estado basal:									
Semana 24	0,61	0,39	0,29 [*]	0,90	0,41 ^{***}	0,33 ^{***}	0,70	0,33 [*]	0,15 ^{**}
Semana 52	1,02	0,80	0,40 ^{**}	1,80	0,71 ^{***}	0,60 ^{***}			
Índice de Erosión, cambio medio desde el estado basal:									
Semana 24	0,47	0,33	0,26 [*]	0,61	0,29 ^{***}	0,24 ^{***}	0,47	0,30	0,11 ^{**}
Semana 52	0,81	0,55	0,34 ^{**}	1,23	0,51 ^{***}	0,42 ^{***}			
Índice de Disminución del Espacio Articular, cambio medio desde el estado basal:									
Semana 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12 ^{**}	0,10 ^{**}	0,23	0,03 [*]	0,04 [*]
Semana 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21 ^{***}	0,19 ^{**}			
Proporción de pacientes sin progresión radiográfica^a:									
Semana 24	68 %	76 %	81 % ^{**}	70 %	81 % ^{***}	83 % ^{***}	74 %	72 %	80 %
Semana 52	66 %	69 %	80 % ^{**}	70 %	79 % ^{**}	81 % ^{**}			

^a Datos de placebo a la semana 52 derivados de la extrapolación lineal ^b No progresión, definido como cambio en el Índice total de Sharp modificado (mTSS) ≤ 0; * p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 vs. placebo (vs. MTX para el ensayo RA-BEGIN).

En el ensayo RA-BEACON (pacientes con respuesta inadecuada a FAME biológicos, incluyendo al menos un anti-TNF), ambas dosis de baricitinib mostraron mejoras estadísticamente significativas en la mayoría de las medidas, siendo, en general, más rápidas y de mayor magnitud con la dosis de 4 mg que con la de 2 mg. Hubo mejoras respecto a placebo a las 24 semanas en pacientes con funcionamiento físico normal (HAQ-DI <0,5; p ≤ 0,001), reducciones en fatiga (FACIT-F ≥ 3,56; p ≤ 0,05), mejoras en PtGA (p ≤ 0,001), dolor (p ≤ 0,001) y reducciones en la duración de la rigidez matutina de las articulaciones (p < 0,01). (11).

Seguridad

En los ensayos clínicos en AR, un total de 3464 pacientes fueron tratados con baricitinib, de los cuales 2.166 pacientes estuvieron expuestos al medicamento durante al menos un año.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con el tratamiento con baricitinib (en monoterapia o en combinación) fueron el aumento del LDLc (33,6%), infecciones del tracto respiratorio superior (14,7%) y náuseas (2,8%). (10).

A continuación se describen las reacciones adversas de interés. A menos que se indique lo contrario, la información se refiere a los ensayos controlados de hasta 16 semanas de duración.

Náuseas

En pacientes naïve, a lo largo de 52 semanas, las náuseas fueron más frecuentes para el tratamiento en combinación con MTX+baricitinib (9,3%) que para MTX en monoterapia (6,2%) o baricitinib en monoterapia (4,4%). Se notificaron náuseas más frecuentemente durante las primeras 2 semanas de tratamiento.

Infecciones

Se notificaron infecciones más frecuentemente en los grupos tratados con baricitinib que en placebo (31,9%, 28,8% y 24,1% en los grupos de baricitinib 4 mg, baricitinib 2 mg y placebo, respectivamente). La mayoría de estas infecciones fueron de intensidad leve-moderada.

Con respecto a los tipos de infecciones, las tasas de frecuencia para baricitinib y placebo, respectivamente, fueron las siguientes: infecciones del tracto respiratorio superior (14,7% vs. 11,7%), infecciones del tracto urinario (3,4% vs. 2,7%), gastroenteritis (1,6% vs. 0,8%), herpes simple (1,8% vs. 0,7%) y herpes zóster (1,4% vs. 0,4%).

En pacientes naïve, a lo largo de 52 semanas, las infecciones del tracto respiratorio superior fueron más frecuentes para el tratamiento

en combinación con MTX+baricitinib (26,0%) que para MTX en monoterapia (22,9%) o baricitinib en monoterapia (22,0%).

En general, la tasa de infecciones graves fue similar para baricitinib (1,1%) y placebo (1,2%), manteniéndose estable durante el tratamiento a largo plazo. Las infecciones graves más frecuentes notificadas en los pacientes tratados con baricitinib fueron herpes zóster y celulitis.

En los ensayos clínicos se notificaron casos de reactivación de infecciones latentes tanto virales (p.ej. herpes zóster, herpes simplex) como bacterianas (tuberculosis [TBC]). Con respecto a TBC, en los ensayos fase 3 un 8% de pacientes fue diagnosticado de TBC latente en la visita basal. Todos los casos de reactivación notificados (n=8) durante los estudios ocurrieron en zonas endémicas (Asia, Suráfrica, Rusia, Argentina) o en pacientes tratados con otros factores predisponentes (por ej., corticoides, en 4 casos).

Con respecto a la reactivación viral, se notificaron con más frecuencia casos de herpes zóster y herpes simplex en los pacientes tratados con baricitinib que con MTX o placebo. Esto casos fueron más frecuentes en pacientes ≥ 65 años de edad que habían sido tratados previamente con FAME biológicos y convencionales, en población asiática y en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes. La mayoría de los casos (95%) fueron de intensidad leve o moderada, con respuesta adecuada al tratamiento antiviral convencional en el 81% de los casos. De los 170 casos notificados en los 4 ensayos clínicos pivotaes, 9 presentaron alguna complicación (por ej., 7 casos de diseminación a dermatomas adyacentes, 2 casos de aparición de parálisis facial), sin que ocurriesen casos de afectación visceral.

Elevación de enzimas hepáticas

Globalmente, en los ensayos del desarrollo clínico de baricitinib se observaron elevaciones de enzimas hepáticas (alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST) ≥ 5x límite superior normal (LSN)) en menos del 1% de los pacientes. La mayoría de las elevaciones fueron asintomáticas y transitorias y se notificaron más frecuentemente en pacientes tratados concomitantemente con medicamentos con potencial hepatotóxico, como por ejemplo MTX. Las características e incidencia de la elevación de transaminasas permanecieron estables en el tiempo, incluido en el tratamiento a largo plazo.

Elevaciones de lípidos

El tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos dosis-dependientes en los niveles de lípidos plasmáticos, sin afectar el coeficiente LDL/HDL. Las elevaciones se observaron a las 12 semanas y se mantuvieron estables, incluido en el estudio a largo plazo.

En ensayos que incluyeron ambas dosis, se observó un aumento del colesterol total ≥ 5,17 mmol/l, en un 48,8%, 34,7% y 17,8%, en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. Los datos disponibles sugieren una relación dosis-efecto.

Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a niveles pre-tratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas.

Creatina fosfoquinasa (CPK)

Los aumentos de CPK se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con baricitinib que en placebo, con elevaciones de CPK ≥ 5 x LSN en el 1,5%, 0,8% y 0,6% de los pacientes que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente (tratamiento hasta 16 semanas). La mayoría de los casos fueron transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento. En los ensayos clínicos no hubo casos confirmados de rabdomiolisis.

Neutropenia

Se notificaron más frecuentemente casos de neutropenia (<1 x 10⁹ células/l) en pacientes tratados con baricitinib (0,3%) que en los tratados con placebo (0%). No se observó una relación clara entre los

casos de neutropenia y la aparición de infecciones graves. Asimismo, las características e incidencia de los casos de neutropenia permanecieron estables en el tiempo con respecto a las cifras basales.

Trombocitosis

Se notificaron casos de trombocitosis (recuentos de plaquetas por encima de 600 x 10⁹ células/l) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con 4 mg de baricitinib (2,0%) que en los pacientes tratados con placebo (1,1%). No se observó una asociación entre los casos de trombocitosis y eventos trombóticos. Las características e incidencia de los aumentos en los recuentos de plaquetas permanecieron estables en el tiempo en un valor más alto que el valor basal incluido en el estudio de extensión a largo plazo.

Linfoma

Se notificaron 5 casos de linfoma en pacientes tratados con baricitinib [IR de 0,095 por 100 pacientes-años de exposición (IC 95%, 0,031-0,223). En general, el riesgo de tumores malignos, incluyendo linfoma, se incrementa en pacientes con artritis reumatoide y en aquellos tratados con medicamentos inmunomoduladores. Los valores observados en los estudios clínicos con baricitinib no exceden los notificados en otros ensayos clínicos (0,02-0,21) en pacientes con AR tratados con MTX u otros FAME sintéticos convencionales.

Los datos clínicos disponibles en la actualidad son insuficientes para extraer conclusiones. Este riesgo potencial se está evaluando de forma específica en el periodo post-autorización. (10).

DISCUSIÓN

Baricitinib es un inhibidor reversible y selectivo de las quinasas JAK1 y JAK2, autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de artritis reumatoide activa moderada-grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerantes uno o más FAME. Puede ser administrado en monoterapia o en combinación con MTX.

Su autorización de comercialización se basa principalmente en la demostración de eficacia de baricitinib (\pm MTX) en el control de signos y síntomas, y en la mejoría de la actividad funcional en pacientes con AR moderada-grave, con respuesta inadecuada (o intolerancia) a FAME sintéticos convencionales y/o con respuesta inadecuada (o intolerancia) a FAME biológicos (principalmente anti-TNF). Por lo tanto, desde la perspectiva de la práctica clínica, los usos actualmente autorizados constituyen una segunda o una tercera línea de tratamiento.

Con respecto al uso en pacientes no previamente tratados con MTX (estudio RA-BEGIN), ya que la indicación en pacientes *naïve* al tratamiento no es el objeto de este informe, sólo los datos referidos al uso de baricitinib en monoterapia se comentarán más adelante.

En los estudios RA-BEAM y RA-BUILD, ambos en pacientes *naïve* a biológicos y con respuesta inadecuada al menos a un FAME convencional sintético, el objetivo principal fue la comparación con placebo en términos de ACR20 (semana 12). El estudio RA-BEAM incluyó adalimumab como comparador activo, el cual se considera adecuado en este tipo de pacientes.

En los 4 ensayos pivotaes controlados con placebo (\pm tratamiento de fondo con FAMEs), entre un 55-70% de pacientes tratados con baricitinib 4mg alcanzaron un ACR20 (variable principal) a la semana 12 de tratamiento, en comparación con 27-40% de los tratados con placebo. Adicionalmente, los resultados en términos de ACR50 y ACR70, variables de especial interés desde un punto de vista clínico ya que reflejan la situación clínica del paciente y se relacionan con el objetivo de remisión o baja actividad clínica, también fueron superiores a placebo (a las 12 y 24 semanas).

En la comparación con adalimumab (+tratamiento de fondo con MTX), el tratamiento con baricitinib 4mg/día demostró ser más eficaz que adalimumab 40mg/2 semanas en la variable ACR20 (a las 24 y 52 semanas de tratamiento). En las tasas de baja actividad de la enfermedad, baricitinib 4mg fue ligeramente superior a adalimumab en la semana 52 y fue no-inferior en la remisión o en la progresión radiológica. Se observó la misma tendencia con respecto al porcentaje de pacientes que lograron un ACR50 y ACR70 (semana 12 de tratamiento). Los resultados observados para el resto de variables (función física, progresión radiológica, baja actividad/remisión) fueron consistentes. En la actualidad no se dispone de datos comparativos directos con otros anti-TNF, sin embargo puede considerarse que los datos disponibles frente a adalimumab caracterizan adecuadamente la eficacia de baricitinib frente a este grupo farmacológico.

El tratamiento con baricitinib en monoterapia ha sido evaluado fundamentalmente en el estudio RA-BEGIN (en pacientes *naïve* a tratamiento con FAME), con datos de apoyo de un subgrupo de pacientes del estudio RA-BUILD (con respuesta inadecuada/intolerantes a al menos un FAME convencional y *naïve* para biológicos), sin tratamiento de fondo con MTX/FAME convencionales.

En el estudio RA-BEGIN, los resultados (ACR20, ACR50, ACR70) tanto para baricitinib en monoterapia como baricitinib + MTX fueron superiores a MTX en monoterapia. La tolerancia de baricitinib en monoterapia, en general fue mejor que para la combinación.

En el estudio RA-BUILD, el subgrupo de pacientes sin tratamiento de fondo con MTX/FAME convencionales, los resultados fueron consistentes con los de la población general del estudio.

Otro punto a considerar es que clásicamente, en el tratamiento con biológicos, la combinación con MTX va dirigida al manejo de la inmunogenicidad, por lo cual es habitual que se emplee la combinación. En el caso de baricitinib, al ser un agente sintético, la aparición de inmunogenicidad es esperable que sea infrecuente.

Por lo tanto, si bien la experiencia con baricitinib en monoterapia es menor que para la combinación con MTX, la monoterapia puede ser una opción para algunos pacientes con respuesta inadecuada a FAME sintéticos convencionales o a FAME biológicos.

En el subgrupo de pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF (estudio RA-BEACON), las diferencias con respecto a placebo obtenidas en ACR20 fueron similares a las de la población global de los estudios, observándose mejores resultados con la dosis de 4mg que con la de 2mg. En este subgrupo de pacientes, lo cuales presentan una gran necesidad terapéutica, un inhibidor de las JAK, como baricitinib, puede considerarse una opción válida de tratamiento. Para aquellos pacientes con necesidad de tratamiento con FAME biológicos pero no candidato a recibir anti-TNF, un inhibidor de las JAK, como baricitinib, puede considerarse como una alternativa más, añadida a los FAME biológicos disponibles en la actualidad, administrada vía oral.

El perfil de seguridad de baricitinib no presenta nuevas señales o reacciones previamente no descritas para los FAME biológicos, con la excepción de una mayor incidencia de herpes zóster y elevaciones de lípidos (12).

El tratamiento con baricitinib requiere realizar una serie de pruebas y controles analíticos, antes de su inicio (por ej., detección de tuberculosis [TBC]) y posteriormente durante el mismo (según rutina y/o recomendaciones de las guías clínicas), como son niveles de lípidos en sangre, hemograma con recuento de células sanguíneas y hemoglobina y determinación de enzimas hepáticas. Debido a la reactivación del herpes zóster, antes de iniciar el tratamiento con baricitinib, se recomienda valorar la vacunación frente a varicela-zóster. En el caso de que se valore la vacunación frente a varicela-zóster antes de comenzar el tratamiento con baricitinib, deben seguirse

las guías internacionales de tratamiento sobre vacunación en pacientes con artritis reumatoide.

En la actualidad no se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas vivas atenuadas o inactivadas en pacientes en tratamiento con baricitinib. En líneas generales, el seguimiento que requiere el tratamiento con baricitinib no difiere sustancialmente de las medidas que manejan habitualmente los médicos especialistas en el tratamiento de AR.

La ausencia de datos comparativos frente a biológicos distintos a los anti-TNF, no permiten establecer diferencias entre éstos y baricitinib. En cuanto a la comparación con tofacitinib, un inhibidor selectivo del JAK 1 y JAK 3 recientemente autorizado, con los datos disponibles y en ausencia de comparación directa, no es posible determinar diferencias en eficacia o seguridad de un medicamento frente al otro. Sobre la base de la amplia experiencia de uso, se sigue dando prioridad en nuestro entorno al uso de anti-TNFs frente a otros FAME biológicos en pacientes con insuficiente respuesta a csFAME.

La conveniencia de la vía oral con baricitinib se considera un aspecto relevante a considerar, aunque no debe ser la base de la selección del tratamiento entre este medicamento y los FAME biológicos.

CONCLUSIÓN

Baricitinib es un inhibidor reversible y selectivo de las quinasas JAK1 y JAK2, autorizado para el tratamiento de artritis reumatoide activa moderada-grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerantes a uno o más FAMEs.

Baricitinib, ha mostrado beneficios clínicamente relevantes frente a placebo, en los signos, síntomas, función física y calidad de vida en pacientes con AR activa de moderada a grave (ACR50 28%-55%, en la semana 12 de tratamiento). Los resultados favorables se confirman tanto en pacientes sin tratamiento previo con FAME biológicos como en aquellos que presentaron respuesta inadecuada a FAME sintéticos convencionales o a medicamentos anti-TNF.

En relación a la seguridad, de forma cualitativa, no se han observado hasta la fecha nuevas señales o reacciones previamente no descritas para agentes biológicos, exceptuando una mayor incidencia de herpes zóster y elevaciones de lípidos, con un 8% de reacciones adversas graves para baricitinib 4 mg y 4% para adalimumab a las 52 semanas, incluyendo un 2% de infecciones graves, con ambos medicamentos (12). Si bien se trata de un perfil de seguridad complejo, que requiere monitorización estrecha, estas necesidades de seguimiento no parecen diferir sustancialmente de las que manejan habitualmente los médicos especialistas en AR.

De acuerdo a los resultados disponibles hasta la fecha, baricitinib puede considerarse una opción válida de tratamiento en pacientes con respuesta inadecuada a FAME sintéticos convencionales o a medicamentos anti-TNF.

Los resultados de los estudios disponibles no permiten establecer una diferencias entre baricitinib y otros medicamentos biológicos en esta situación. Asimismo, dada la ausencia de comparaciones directas entre baricitinib y tofacitinib, los resultados de los ensayos clínicos de cada uno de ellos no permiten establecer diferencias clínicamente relevantes en relación a la respuesta.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Una vez realizados los análisis farmacoeconómicos, la selección entre baricitinib y sus alternativas se basará en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Firestein G, Budd R, Gabriel S, McInnes I, O'Dell J, Kelley's and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia. Elsevier Saunders; 2017.
2. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001; 27(2):269-81.
3. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology.* 2002; 41: 793-800.
4. J. Carbonell, T. Cobo, A. Balsa, M. A. Descalzo, L. Carmona and SERAP Study Group. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology.* 2008;47:1088-1092.
5. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *An Rheum Dis* 2001;60:1040-1045.
6. Sociedad Española de Reumatología. Guía De Práctica Clínica Para El Manejo De La Artritis Reumatoide En España. Disponible en: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Proyectos/GUIPCAR_2007/GUIPCAR_2011_V7_definitiva.pdf. [último acceso: febrero 2017].
7. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 06 March 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. (Acceso 03/2017).
8. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2015; 11(5):279-294.
9. Ficha Técnica de Olumiant®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004085/WC500223723.pdf
10. EPAR de Olumiant®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004085/WC500223725.pdf (Acceso 03/2017) 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. (Acceso 03/2017).
11. Smolen JS, Kremer JM, Gaich CL, DeLozier AM, Schlichting DE, Xie L 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). *Ann Rheum Dis* 2017;76:694-700.
12. Taylor PC, Keystone EC, Van der Heijde D, Weinblatt ME, Morales LC, Reyes J et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376:652-62.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario de Euskadi.

Comunidad Autónoma de Canarias.

Comunidad Autónoma de Murcia.

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid.

Concepción Payares

IIS Puerta de Hierro. Grupo de Farmacología clínica. Hospital Puerta de Hierro.

Arantxa Sancho

IIS Puerta de Hierro. Grupo de Farmacología clínica. Hospital Puerta de Hierro.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Reumatología, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Asociación ConArtritis han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.