

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-277/V1/20052024

Informe de Posicionamiento Terapéutico baricitinib (Olumiant®) para el tratamiento artritis idiopática juvenil activa en pacientes a partir de 2 años

Fecha de publicación: 20 de mayo de 2024

Índice

Introducción.....	1
Baricitinib (Olumiant®) (22).....	3
Farmacología (25).....	3
Eficacia (25, 23).....	3
Seguridad (25, 26).....	8
Discusión.....	9
Conclusión.....	14
Grupo de expertos.....	16
Anexo.....	17
Referencias.....	20

Introducción

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un grupo heterogéneo de artritis crónicas de causa desconocida que aparecen antes de los 16 años y que persisten durante más de 6 semanas, una vez excluidas otras causas conocidas de artritis, como las infecciones, traumatismos, neoplasias u otras enfermedades inflamatorias.

La AIJ es una enfermedad de etiología desconocida y origen multifactorial, resultado de la interacción de factores genéticos, mecanismos inmunes y exposiciones ambientales que contribuyen al desarrollo de la enfermedad. La activación de la respuesta inmune adaptativa también determina la activación de la respuesta inmunitaria innata, involucrando a macrófagos, neutrófilos y sinoviocitos, que contribuyen a la inflamación sinovial mediante la producción de otras citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF α) y así perpetúa la respuesta inflamatoria. Esta respuesta inflamatoria favorece la hiperplasia de la membrana sinovial y activación de células osteoclasticas, lo que lleva a la degradación del cartílago y hueso adyacentes. La inflamación de las articulaciones y el dolor pueden limitar el movimiento en un inicio y el daño articular progresivo puede causar deformidades e incapacidad permanente (1, 2). Se estima que entre el 7 y 28% de los pacientes pueden llegar a necesitar recambios articulares. La AIJ puede causar trastornos o retrasos del crecimiento en un 10-20% de los pacientes, además de reducir la masa ósea e incrementar el riesgo de osteoporosis. Por otro lado, se asocia a manifestaciones extraarticulares importantes como uveítis que si no se trata puede llegar a ser grave y causar disminución importante de la visión en forma de cataratas,

glaucoma o edema macular en hasta un 50-70% de los casos graves (2). El diagnóstico y tratamiento tempranos son determinantes del pronóstico de la uveítis que, en general, depende de la categoría clínica de la AIJ, su gravedad, así como el momento y adecuación del tratamiento.

La clasificación de la AIJ es un área de investigación activa y en evolución continua a medida que se comprende mejor la heterogeneidad biológica de la enfermedad. En este sentido, se han sugerido distintos sistemas de clasificación aunque la clasificación creada por la Liga Internacional de Asociaciones para la Reumatología (ILAR, por sus siglas en inglés), es el estándar y es ampliamente usada en la investigación clínica (3). La ILAR establece 7 formas clínicas de AIJ en función del número de articulaciones afectadas y la presencia de manifestaciones extraarticulares o biomarcadores: Oligoarticular (≤ 4 articulaciones afectadas), poliarticular (≥ 5 articulaciones afectadas) factor reumatoide (FR) positivo, poliarticular FR negativo, artritis relacionada con entesitis (ARE), artritis psoriásica (APs), artritis sistémica y artritis indiferenciadas (4). La forma oligoarticular puede evolucionar a la denominada artritis oligoarticular extendida si tras 6 meses se afectan ≥ 5 articulaciones, si no es así se denomina oligoarticular persistente (2).

Con una incidencia y una prevalencia anuales aproximadas de 10 y 100/100.000 niños, la AIJ es la enfermedad reumática más frecuente en pediatría y una causa importante de discapacidad en niños (1,5). Aproximadamente, el 50% tienen AIJ oligoarticular, 40% poliarticular y el 10% presentan formas sistémicas (6). La AIJ puede continuar en la edad adulta y más de un tercio de los casos iniciales siguen precisando tratamiento (2).

El objetivo ideal de la terapia es alcanzar la remisión clínica o un estado de mínima actividad para prevenir el daño articular, maximizar la función física y promover un desarrollo y crecimiento normales (1,7). La actividad de la enfermedad se evalúa mediante escalas multidimensionales (actividad articular, analítica, limitación funcional, impacto sobre la calidad de vida, etc.) como el índice PedACR (American College of Rheumatology pediatric Index) en ensayos clínicos y las escalas JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score: JADAS10, JADAS27 y JADAS71) y cJADAS (simplificada, que no incluye reactantes de fase aguda) en la práctica clínica (8). En algunos subtipos de la enfermedad, existen objetivos adicionales como el control de los síntomas sistémicos, la uveítis o el ahorro de corticoides (1).

El tratamiento específico depende del curso de la enfermedad y no necesariamente de la clasificación ILAR inicial. En la artritis de curso poliarticular, se recomienda un empleo precoz, en la denominada ventana de oportunidad, de los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), medicamentos de acción lenta que han demostrado evitar la progresión del daño estructural e inducir la remisión, junto con medicamentos modificadores de los síntomas (principalmente AINE) a corto plazo (7, 9, 10). Para el tratamiento de los subtipos de AIJ objeto de este informe [poliartritis, oligoartritis extendida y APs juvenil], los FAME autorizados son: FAME sintéticos convencionales (FAMEsc) como el metotrexato (MTX), FAME biológicos (FAMEb) [agentes anti-factor de necrosis tumoral o anti-TNF α (etanercept, adalimumab, golimumab); antiCTLA4 (abatacept); anti-IL-6 (tocilizumab)] y FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd), como tofacitinib y baricitinib. Además, a veces se usan otros medicamentos de estos (leflunomida, infliximab o certolizumab) o de otros grupos farmacológicos (rituximab), pero su uso es fuera de indicación en niños en el momento actual.

El FAME más utilizado es MTX, que ha demostrado eficacia en varios ensayos clínicos (11, 12, 13).

Como tratamiento adyuvante al tratamiento con FAME, también pueden usarse glucocorticoides intraarticulares (triamcinolona) en las articulaciones afectadas o sistémicos (prednisona, metilprednisolona) para controlar la inflamación sistémica en la AIJ poliarticular grave (1).

Hasta el 30% de los pacientes con AIJ continúan teniendo actividad a pesar de las terapias con FAMEsc y FAMEb (14, 15). En los pacientes con intolerancia o fracaso de un FAMEsc (persistencia de enfermedad moderada-severa basada en cJADAS-10 $>2,5$ en las formas poliarticulares y $\geq 1,5$ en las oligoarticulares)(8,9), el tratamiento combinado permite en

muchos casos alcanzar períodos prolongados de niveles bajos de actividad y, en un número limitado de casos, inactividad completa de la enfermedad (1). En la Tabla 1 del anexo se encuentran descritos los tratamientos autorizados con indicación en el tratamiento de la AIJ poliarticular (AIJp) activa o artritis psoriásica juvenil tras fracaso con tratamiento con FAMEsc: etanercept (autorizado para AIJp en $\geq 2a$ y APs juvenil en $\geq 12a$) (2, 16, 17, 18), adalimumab (autorizado para AIJp en $\geq 2a$) (19), golimumab (autorizado para AIJp en $\geq 2a$) (20), tocilizumab (autorizado en AIJp en $\geq 2a$) (21), abatacept (autorizado en AIJp en $\geq 6a$) (22), secukinumab (autorizado en artritis relacionada con entesitis y APs juvenil en $\geq 6a$) (23) y tofacitinib ((autorizado en poliartritis con FR+, poliartritis con FR-, oligoartritis extendida y APs juvenil en pacientes $\geq 2a$) (24).

Baricitinib (Olumiant®) (22)

Baricitinib está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil activa en pacientes a partir de 2 años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMEs sintéticos convencionales o biológicos previos:

- Artritis idiopática juvenil poliarticular (poliarticular con factor reumatoide positivo [FR+] o negativo [FR-], oligoartritis extendida)
- Artritis relacionada con entesitis, y
- Artritis psoriásica juvenil.

Baricitinib se puede utilizar como monoterapia o en combinación con metotrexato.

Baricitinib también está autorizado en adultos para tratar la artritis reumatoide, la dermatitis atópica y la alopecia areata.

La forma farmacéutica es comprimido recubierto.

La dosis recomendada para el tratar la AIJ es de 4 mg una vez al día para pacientes que pesen 30 kg o más. Para pacientes que pesen entre 10 kg y menos de 30 kg, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día. Para pacientes pediátricos que no pueden tragar comprimidos enteros, se puede considerar dispersar los comprimidos en agua. Se debe usar agua únicamente para dispersar el comprimido.

Antes de iniciar el tratamiento se recomienda que todos los pacientes, y especialmente los pacientes pediátricos, tengan actualizadas todas las vacunas de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.

Farmacología (22)

Baricitinib es un inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa (JAK)1 y JAK2. En modelos de actividad enzimática aislada, baricitinib inhibió la actividad de JAK1, JAK2, Tirosina Quinasa 2 y JAK3.

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), 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.

Eficacia (22, 23)

El programa de desarrollo clínico de baricitinib para AIJ consistió en un estudio pivotal de fase III (JAHV) completado y un estudio en curso de extensión de seguridad abierto a largo plazo (JAHX).

Estudio JAHV (JUVE-BASIS)(24, 25)

JAHV fue un estudio de fase III, multicéntrico, doble ciego con retirada aleatoria (DBW, por sus siglas en inglés), controlado con placebo de 44 semanas de duración, para evaluar la eficacia y la seguridad de baricitinib en el tratamiento de AIJ. El estudio consta de los siguientes periodos:

- Periodo abierto: los participantes recibieron baricitinib en modo abierto durante 12 semanas o hasta brote.
- Periodo DBW: doble ciego de retirada aleatoria, en el que solo los pacientes respondedores (que lograron al menos una respuesta PedACR30 en AIJ) al final del periodo abierto fueron aleatorizados (1:1) para recibir placebo o mantener la misma dosis de baricitinib durante 32 semanas.

Se incluyeron a pacientes con AIJ poliarticular (FR+ o FR-), AIJ de curso oligoarticular extendida, AIJ relacionada con entesitis y APs juvenil de acuerdo a los criterios de la ILAR. Los pacientes con AIJ poliarticular o AIJ oligoarticular extendida debían presentar al menos 5 articulaciones con artritis activa durante la selección y el período inicial. Los pacientes con APs juvenil debían presentar al menos 3 articulaciones con artritis activa durante la selección y el período inicial o afectación de al menos 1 articulación sacroilíaca y una evaluación global de 3 como mínimo por parte del médico en la escala de valoración numérica de 21 ítems.

Los principales criterios de exclusión fueron: presentar AIJ sistémica de acuerdo con los criterios de la ILAR, con o sin características sistémicas activas; presentar artritis oligoarticular persistente de acuerdo con los criterios de la ILAR, antecedentes o presencia de cualquier enfermedad inflamatoria autoinmunitaria distinta de la AIJ, como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa; presentar fibromialgia activa u otra enfermedad crónica que curse con dolor que, en opinión del investigador, pueda dificultar la evaluación correcta de la actividad de la enfermedad para los fines de este estudio; presentar o haber experimentado recientemente (<4 semanas antes del período inicial) una infección vírica o bacteriana, micosis o parasitosis clínicamente grave, o cualquier otra infección activa o reciente que, en opinión del investigador, entrañe un riesgo inaceptable para el paciente si este participa en el estudio; haber recibido algún inhibidor de JAK (incluidos, entre otros, tofacitinib o baricitinib) previamente.

La variable principal de eficacia fue el tiempo transcurrido hasta brote de la enfermedad, desde el inicio del periodo DBW (semana 12) hasta el final del periodo DBW.

El brote de la enfermedad se define como empeoramiento $\geq 30\%$ en al menos 3 de los 6 criterios principales del PedACR para la AIJ y una mejoría $\geq 30\%$ en 1 de los criterios como máximo, desde el inicio hasta el final de periodo DBW.

Las variables secundarias se evaluaron tanto durante el periodo de inicio abierto como durante el periodo de retirada a doble ciego, a menos que se indique lo contrario. Las principales fueron:

- Porcentaje de pacientes con brote de la enfermedad durante el período de retirada doble ciego.
- Cambios desde el inicio en cada uno de los 6 componentes individuales del conjunto básico de PedACR.
- Tasas de respuesta PedACR30/50/70/90/100.
- Cambios desde el inicio en JADAS-27.
- Cambios desde el inicio en la severidad del dolor relacionado con la artritis con la EAV de severidad del dolor CHAQ.
- Cambios desde el inicio en la función física evaluada por el CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire).

Los pacientes fueron tratados con baricitinib en un régimen abierto, recibiendo una dosis diaria durante aproximadamente 12 semanas desde el inicio. Aquellos pacientes con edades comprendidas entre 2 y menos de 9

años recibieron una dosis de 2 mg diarios, mientras que los pacientes de 9 a menos de 18 años recibieron 4 mg diarios, lo que equivale a una exposición equivalente a una dosis de 4 mg en adultos.

En la semana 12, se evaluó la respuesta al tratamiento de cada paciente, basada en los criterios PedACR30. Aquellos pacientes que lograron al menos una respuesta PedACR30 fueron asignados aleatoriamente, en una proporción de 1:1, para recibir placebo o mantener la misma dosis de baricitinib en la fase de doble ciego controlada con placebo, que se extendió por 32 semanas. A los pacientes que no alcanzaron una respuesta PedACR30 se les ofreció la opción de participar en el estudio JAHX.

Durante el estudio, se permitió el uso de medicación concomitante siempre y cuando se mantuvieran dentro de los límites de dosis establecidos y a una dosis estable. Sin embargo, no se permitió el uso de más de un FAME.

Resultados

En cuanto a las características basales de los participantes, la edad promedio (DE) de los pacientes fue de 13 (3) años. Se incluyeron un total de n=6 (2,7%) pacientes con edades comprendidas entre ≥ 2 y < 6 años, n=9 (4,1%) pacientes con edades de ≥ 6 a < 9 años, n=30 (14%) con edades de ≥ 9 a < 12 años, y n=175 (80%) con edades de ≥ 12 a < 18 años. La mayoría de los pacientes (70%) eran mujeres, y la gran mayoría (71%) eran caucásicos. El peso promedio (DE) de los pacientes fue de 50 (17) kg, con una estatura promedio (DE) de 155 (18) cm y un índice de masa corporal (IMC) promedio (DE) de 20 (4,5) kg/m².

Después de la aleatorización, estas cifras se mantuvieron en gran medida similares en los grupos placebo (n=81) y baricitinib (n=82). La única excepción fue el grupo de edad más joven de ≥ 2 a 6 años, en el cual solo 1 paciente fue asignado al grupo de placebo y 5 al grupo de baricitinib.

Se contabilizaron un total de 144 pacientes con AIJp, 16 con AIJ de curso oligoarticular extendida, 50 con AIJ relacionada con entesitis, y 10 con APs juvenil. El tiempo promedio comunicado por todos los pacientes del estudio desde el diagnóstico de AIJ fue de 4 años. El uso de tratamientos concomitantes fue similar entre los grupos de tratamiento en el período doble ciego con retirada aleatoria. Entre los medicamentos previos utilizados para el tratamiento de la AIJ utilizados por los pacientes se incluían: MTX (60,5%), sulfasalazina (11,4%), etanercept (35,5%), adalimumab (32,3%), tocilizumab (22,3%), prednisona (24,1%), triamcinolona (16,4%), metilprednisolona (12,3%), prednisolona (10,5%), naproxeno (22,3%), ibuprofeno (15,0%) y diclofenaco (10,0%).

En el estudio, se inscribieron un total de N=220 pacientes. Hubo n=29 pacientes que participaron en la parte de farmacocinética y seguridad del estudio, mientras que n=191 pacientes se inscribieron directamente en la fase abierta del mismo, de 12 semanas de duración. De los n=163 pacientes (74%) que completaron el período abierto, n=82 fueron aleatoriamente asignados a baricitinib, y n=81 a placebo. Las razones más comunes para la interrupción del estudio incluyeron el incumplimiento de los criterios de aleatorización en n=38 pacientes (17% del total) al final del período abierto y el incumplimiento de los criterios de continuación en el período de retirada aleatorizada en n=41 pacientes (51% del total) asignados al grupo placebo y en n=16 pacientes (20%) asignados al grupo de baricitinib. Las retiradas por otros motivos, como eventos adversos (EA), decisiones del médico o retiradas a petición del sujeto, ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos, con 9 retiradas en el grupo placebo y 10 retiradas en el grupo de baricitinib.

Hubo un total de 51 pacientes (23%) que presentaron desviaciones importantes del protocolo. Durante el período de retirada aleatorizado, 17 pacientes (21%) en el grupo de placebo y 14 pacientes (17%) en el grupo de baricitinib mostraron desviaciones importantes del protocolo.

En la semana 44 del estudio, se observó que el 17% de los pacientes que recibieron baricitinib experimentaron un brote de la enfermedad, en contraste con el 51% de los pacientes que recibieron placebo. Los pacientes que fueron tratados con baricitinib mostraron una significativa reducción en las probabilidades de sufrir una reagudización de la enfermedad en comparación con aquellos que recibieron placebo. Véase la figura 1.

Figura 1. Eficacia de baricitinib frente a placebo para el tiempo hasta brote. Estudio JAHV

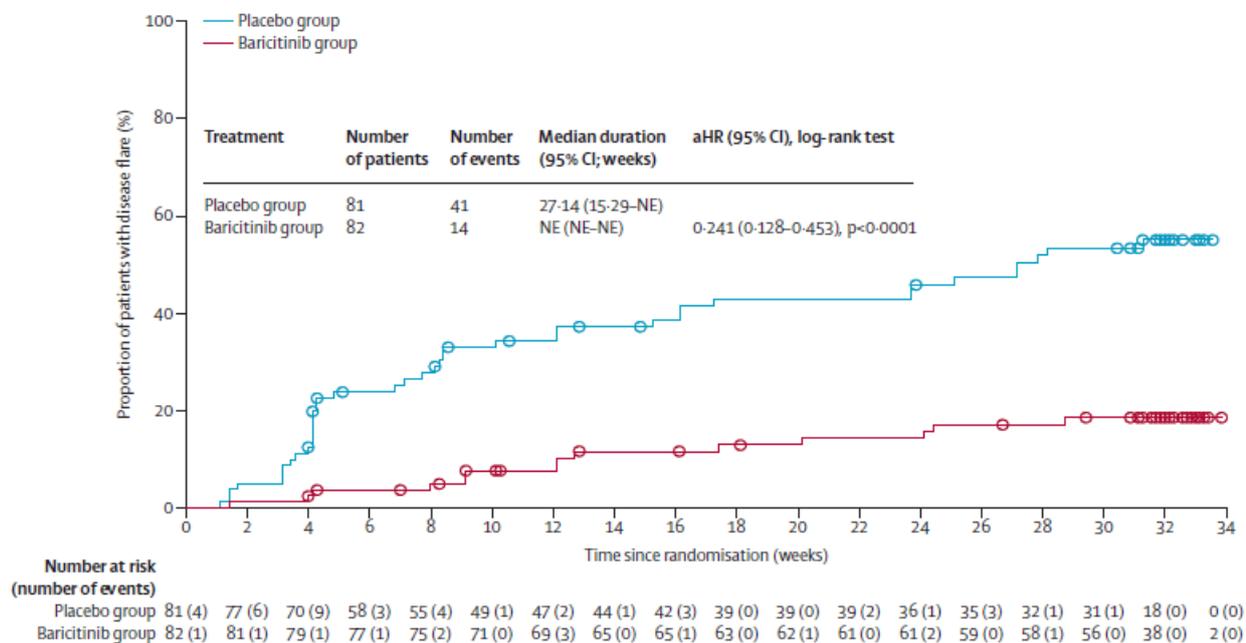


Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta el brote con el tratamiento con baricitinib frente a placebo durante el periodo de retirada a doble ciego (n=163). Los círculos representan a los pacientes que interrumpieron o completaron el periodo de retirada a doble ciego sin experimentar un brote y cuyos datos se censuraron en el momento de su interrupción o fecha de finalización.

El estudio cumplió con su objetivo principal, el tiempo hasta el brote de la AIJ fue significativamente más corto en el grupo de placebo en comparación con el grupo de baricitinib durante el período DBW (HR ajustado de baricitinib frente a placebo: 0,241 [IC95%: 0,128 a 0,453], p<0,0001). La mediana del tiempo transcurrido hasta el brote de la enfermedad fue de 27,14 semanas (IC95%: 15 a 29, no estimable) para el grupo de placebo y no pudo ser evaluada en el grupo de baricitinib, ya que menos del 50% de los pacientes asignados a baricitinib experimentaron un brote de la enfermedad durante el período de retirada doble ciego. Ver tabla 2 del anexo con el resultado de la variable principal.

La tasa de brote de la enfermedad durante el período de retirada al periodo doble ciego fue significativamente menor en el grupo que recibió baricitinib en comparación con el grupo que recibió placebo (14 de 82 pacientes, 17% [IC95%: 9 a 25] frente a 41 de 81, 51% [IC95%: 40 a 62]; p<0,0001).

En el grupo de placebo, más de la mitad de los brotes (26 de 41) ocurrieron en las primeras 8 semanas, y lo mismo sucedió en el grupo de baricitinib (9 de 14). Sin embargo, las curvas de supervivencia que representan el tiempo transcurrido hasta el brote muestran una clara diferencia entre el grupo de placebo y el grupo de baricitinib.

El análisis se llevó a cabo siguiendo el principio de intención de tratar (ITT) en todos los análisis de eficacia durante el período de DBW. En la población evaluada para este período, se incluyeron a todos los participantes que habían tomado al menos una dosis de la dosis final basada en la edad.

Respecto a las principales variables secundarias durante el periodo inicial abierto, un total de 167 (76%) pacientes en tratamiento con baricitinib lograron una respuesta PedACR30 en la semana 12. La proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta PedACR50 fue del 64%, mientras que la respuesta PedACR70 se observó en el 46%, y la respuesta PedACR90 en el 20%. Una respuesta PedACR100 se logró en el 10% de los pacientes. Las respuestas PedACR30 y PedACR50 variaron en un rango del 60% al 79%, mientras que la variación en los subtipos AIJ osciló entre el 60% y el 69%. Los seis componentes del PedACR mostraron mejoras numéricas desde el inicio en las semanas 2, 4, 8 y 12. Además, 16 (7,3%) pacientes lograron un estado de enfermedad inactiva durante el período o en la semana 12. La media (DE) de la puntuación JADAS-27 al inicio del estudio fue de 21,7 (8,8) y disminuyó en promedio (SE) en 12,4 (0,5)

en la semana 12. La media (DE) de la puntuación del dolor CHAQ al inicio del estudio fue de 55 (25) y disminuyó en promedio (SE) en 25 (1,6) en la semana 12. Ver tabla 2 del anexo con los resultados de las variables secundarias.

En el periodo doble ciego con retirada aleatoria, en los que respecta a las tasas de respuesta PedACR, el 67% de los pacientes que recibieron baricitinib y el 38% de los pacientes que recibieron placebo lograron una respuesta PedACR30 ($p<0,001$). Además, el 63% de los pacientes que recibieron baricitinib y el 37% de los pacientes que recibieron placebo alcanzaron una respuesta PedACR50 ($p=0,002$). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en la semana 44. Durante el período de retirada aleatorizada, los valores de los 6 componentes de la PedACR disminuyeron desde la semana 12 (valor basal) hasta la semana 44 en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, los cambios en los 6 componentes de la PedACR fueron numéricamente mayores en el grupo de baricitinib en comparación con el grupo de placebo.

Subgrupos

En los análisis de subgrupos preespecificados, los resultados observados estaban alineados con el efecto observado en la población general. En particular, se observó un efecto significativo del tratamiento con baricitinib en los siguientes subgrupos: ambos géneros, pacientes de edades comprendidas entre 12 y 17 años, pacientes de Asia y Europa, pacientes con AIJp y AIJ oligoarticular extendida, pacientes con o sin velocidad de eritrosedimentación elevada antes de la exposición a la dosis, pacientes con o sin antecedentes de uso previo de FAMEb, y pacientes con o sin uso de MTX al inicio del estudio.

En el subgrupo de pacientes con APs juvenil, no se registraron brotes, ni en el grupo de placebo ($n=3$) ni en el grupo de baricitinib ($n=4$). Dado el reducido tamaño de este grupo, la falta de brotes en el grupo de APs juvenil puede deberse al tamaño del subgrupo.

Estudio de apoyo JAHX (estudio de extensión JUVE-X) (26)

Estudio multicéntrico de fase III para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de baricitinib en pacientes de 1 año a <18 años de edad con AIJ, con un periodo de tratamiento de 264 semanas (5 años).

Los pacientes que participaron en JAHV fueron aptos para inscribirse en el estudio JAHX.

Los pacientes continuaron siguiendo la estrategia de dosificación basada en la edad que se estableció en el ensayo original. Esto implicó la administración de 2 mg una vez al día para pacientes menores de 9 años y 4 mg una vez al día para pacientes de 9 años en adelante. La formulación varió según la edad del paciente, utilizando una suspensión oral para aquellos menores de 6 años, comprimidos para los pacientes de 12 años en adelante, y una opción intermedia para pacientes de edades intermedias. La dosis y la formulación se ajustaban si el paciente ingresaba en la siguiente cohorte de edad durante el estudio.

A lo largo del estudio, se permitió a los pacientes continuar recibiendo tratamientos concomitantes para la AIJ que habían estado utilizando antes de ingresar al estudio. Esto incluyó la posibilidad de tratamiento con MTX u otros FAME convencionales o aumentar sus dosis. Sin embargo, no se permitió el uso de otros tratamientos biológicos ni terapias que involucraran inhibidores de JAK. Se autorizó la modificación en la dosis de AINE o la adición de estos medicamentos. También se permitió el inicio de corticosteroides orales y ajustes en la dosis de corticosteroides orales, ya sea aumentándola o disminuyéndola. Además, se podían administrar inyecciones intraarticulares y bursales de corticosteroides cuando fuera necesario.

En el análisis intermedio con fecha de corte 22 de abril de 2022, de los 199 pacientes provenientes del estudio JAHV que iniciaron el estudio, 174 pacientes continuaban formando parte del estudio. Las razones más comunes para la salida de pacientes fueron la falta de eficacia ($n = 9$; 4,5%), la retirada voluntaria del sujeto ($n = 9$; 4,5%), y la ocurrencia

de eventos adversos (n = 5; 2,5%). El tiempo medio (DE) de exposición fue de 59 (29) semanas, con 226 pacientes-año. La edad media (DE) de los pacientes fue de 14 (3,1) años, el 69% eran mujeres y el 70% de raza caucásica (70%).

Resultados

La proporción de pacientes que logran diferentes niveles de respuesta PedACR en el estudio JAHV después de 48 semanas (n=126) es la siguiente:

- 89% de los pacientes logra al menos una respuesta PedACR30.
- 81% alcanza una respuesta PedACR50.
- 66% alcanza una respuesta PedACR70.
- 49% alcanza una respuesta PedACR90.

Además, se observó que, a lo largo del tiempo, las proporciones de pacientes con respuestas PedACR tendieron a aumentar desde el inicio del estudio. En la semana 48 del estudio, se observó que la mayoría de los pacientes (entre el 81% y el 96%) lograron mantener la respuesta PedACR30/50/70/90/100 que habían alcanzado desde el inicio del estudio.

Seguridad (22, 23)

Los datos de seguridad en AIJ se derivan de los estudios JAHV y JAHX, que están descritos en la sección de eficacia. En total, 220 pacientes con AIJ fueron expuestos en los estudios. Durante el período de tratamiento abierto, la exposición media (DE) fue de 12,4 (1,6) semanas, lo que equivale a un promedio de 52,2 pacientes-año. En el período de DBW, 82 pacientes fueron expuestos a baricitinib y 81 a placebo, con una exposición media (DE) de 26,3 (10,0) y 18,9 (12,3) semanas, respectivamente. Esto se traduce en un promedio de 41,4 y 29,4 pacientes-año para cada grupo, respectivamente.

En el conjunto de análisis de seguridad, la exposición total fue de 325,7 pacientes-año; de estos, 171 pacientes estuvieron expuestos a baricitinib durante al menos 52 semanas.

En el periodo abierto, el 57% de los pacientes presentaron al menos un evento adverso emergente del tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés), de los cuales en 4 casos (1,8%) se trató de un evento adverso no grave (EA), y en 6 casos (2,7%) fue un evento adverso grave (SAE, por sus siglas en inglés). Además, 2 (0,9%) pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a un EA.

Durante el período controlado con placebo, el 47% (38/81) de los pacientes del grupo placebo presentaron al menos un TEAE, mientras que en el grupo de baricitinib, este porcentaje fue del 66% (54/82).

La mayoría de los TEAE fueron de gravedad leve o moderada. En el grupo placebo, 2 pacientes (2,5%) experimentaron al menos un SAE, al igual que 2 pacientes en el grupo de baricitinib, de estos 2 SAE, uno corresponde a una embolia pulmonar en un adolescente (tasa de incidencia 2,4 por 100 años-paciente en riesgo). No se registraron muertes en ninguno de los grupos. En cuanto a la frecuencia de pacientes con al menos un SAE, se observaron 3 pacientes (3,7%) en el grupo placebo y 4 pacientes (4,9%) en el grupo de baricitinib. Las interrupciones del tratamiento debido a EA fueron poco frecuentes en ambos grupos, con 2 casos en el grupo placebo y 1 caso en el grupo de baricitinib.

Durante el periodo abierto, los TEAE que se observaron con una mayor frecuencia fueron: nasofaringitis 8,6%, cefalea 6,4%, artralgia 5,5%, náuseas 5%, infección del tracto respiratorio superior 5%, dolor abdominal (superior) 5%, vómitos 4,5%.

Durante el periodo controlado con placebo, la tasa de TEAE en los grupos placebo vs. baricitinib agrupados por SOC, fueron: infecciones e infestaciones (19% vs. 38%), exploraciones complementarias (2,5% vs. 17%), trastornos respiratorios

(14% vs. 17%), trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (9,9% vs. 16%), gastrointestinales (6,2% vs. 15%), del sistema nervioso (4,9% vs. 12%), cutáneos y subcutáneos (3,7% vs. 8,5%), trastornos sanguíneos y linfáticos (3,7% vs. 4,9%). Los EA con mayores diferencias entre ambos grupos fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (1,2% vs. 11%), dolor orofaríngeo (1,2% vs. 6,1%) y cefalea (3,7% vs. 11,0%), para los grupos de placebo y baricitinib, respectivamente.

Los análisis de laboratorio revelaron que los EA observados en otros estudios con baricitinib en diferentes patologías también pueden manifestarse en la población pediátrica. En particular, durante el período abierto y el período de doble ciego en los grupos placebo y baricitinib, se observaron los siguientes resultados:

- Un incremento de la Creatina Fosfoquinasa (CPK) de más de 5 veces el límite superior normal se registró en un 4 en el periodo abierto, y durante el periodo doble ciego 7% en el grupo placebo y 2% en el grupo baricitinib.
- Hubo un aumento del Colesterol LDL en un 6%, 9%, y 12% en los mismos grupos, respectivamente.
- Los niveles de triglicéridos aumentaron en un 6%, 23%, y 14%, respectivamente.
- Se observó una elevación en el recuento de plaquetas en un 3%, 7%, y 3%, respectivamente.

En algunos pacientes se presentaron casos de herpes zóster (< 1%) y herpes simple (<1% en periodo abierto, 2% grupo placebo vs. 1% grupo de baricitinib) sin embargo, no se registraron infecciones oportunistas. Todas las infecciones, tanto las leves como las graves, se resolvieron satisfactoriamente, y en muchos casos, incluyendo todos los casos graves, se suspendió temporalmente el tratamiento con baricitinib. Teniendo en cuenta a todos los pacientes incluidos en ambos estudios, los datos sobre la seguridad fueron consistentes con los hallazgos previamente reportados en el estudio JAHV.

Las frecuencias y tasas de incidencia de los TEAE se mantuvieron en niveles similares en los distintos grupos de edad, excepto en el grupo de edad más joven (≥ 2 a <6 años).

En líneas generales, la mayoría de los TEAE se catalogaron como leves o moderados en todos los grupos de edad. Solo un reducido número de pacientes interrumpieron de forma permanente el tratamiento con baricitinib debido a AE, y ninguno de estos casos tuvo lugar en el grupo de edad de ≥ 2 a <6 años. Además, en este mismo grupo de edad, no se notificaron SAE.

Discusión

El abordaje terapéutico de la AIJ se centra en múltiples aspectos cruciales para mejorar la calidad de vida de los niños y adolescentes afectados. Los objetivos específicos comprenden el control efectivo de la inflamación, la mitigación del dolor, la prevención del daño articular, la promoción del crecimiento y desarrollo normales, así como la minimización de eventos adversos asociados al tratamiento.

Un punto clave en el manejo de la AIJ es la preservación de la función articular, para lo cual se identifica una "ventana de oportunidad". Esta ventana sugiere que iniciar un tratamiento intensivo al comienzo de la enfermedad puede lograr una inducción precoz y mejorar significativamente el curso de la enfermedad (7, 10).

En este contexto, los FAME desempeñan un papel esencial. El tratamiento temprano con FAME contribuyen a la preservación de la función articular y al control efectivo de la inflamación, elementos cruciales para el manejo integral de la AIJ. Adicionalmente, se emplean los AINE como parte del primer escalón terapéutico, especialmente durante el proceso de estudio y diagnóstico. Los AINE también pueden utilizarse como tratamiento puente, junto con infiltraciones articulares de corticoides, mientras los FAME alcanzan su pleno efecto terapéutico (27, 28, 29).

Los FAMEsc constituyen la primera opción terapéutica, siendo el MTX el más comúnmente prescrito, a pesar de sus posibles efectos adversos gastrointestinales y riesgos de toxicidad hepática. El MTX ha demostrado ser eficaz y seguro en una única dosis semanal. Se puede administrar de forma oral, aunque su aplicación subcutánea se prefiere por su

mejor biodisponibilidad y tolerancia. Para combatir los efectos secundarios, se administra ácido fólico a las 24 horas del MTX (27, 30). En casos de intolerancia y/o insuficiente respuesta a MTX, se podría utilizar leflunomida o considerar la opción de utilizar FAMEb.

Los FAMEb representan una estrategia avanzada en el tratamiento de la AIJ, al dirigirse selectivamente contra moléculas clave implicadas en la inflamación sinovial o modular la respuesta de los linfocitos T.

En la elección de FAMEb, los anti-TNF α se posicionan como la primera opción terapéutica según las recomendaciones de la Academia Americana de Reumatología. Estos se indican en pacientes que han recibido MTX durante al menos 3 meses y presentan una actividad inflamatoria elevada. Asimismo, se considera su introducción en pacientes que, tras 6 meses, mantienen una moderada actividad inflamatoria (27, 29).

En España, los anti-TNF α disponibles para el tratamiento de la AIJ incluyen etanercept, adalimumab, golimumab. También está disponible el anti IL-17A secukinumab. Todos estos se indican a partir de los 2 años, excepto secukinumab, que está indicado a partir de los 6 años (18, 19, 20, ¡Error! Marcador no definido.).

Además, se dispone tocilizumab, un FAMEb dirigido contra la interleucina-6 (IL-6), indicado para niños a partir de los 2 años; y abatacept, como modulador de linfocitos T, se considera una opción a partir de los 6 años de edad (21, ¡Error! Marcador no definido.).

A pesar de los notables avances que representan los FAMEb en el tratamiento de la AIJ, suelen presentar desafíos que requieren atención. Una desventaja significativa es la necesidad de administración parenteral, lo cual puede afectar la adherencia al tratamiento y la comodidad del paciente, especialmente en población pediátrica. Además, el potencial desarrollo de anticuerpos anti-fármaco es una preocupación relevante, ya que puede dar lugar a la pérdida de eficacia con el tiempo. La evidencia sugiere que alrededor del 45-52% de los pacientes mantienen actividad de la enfermedad a pesar de utilizar 2 o más FAMEb de forma secuencial, lo que subraya la necesidad persistente de desarrollar nuevos agentes terapéuticos (31). Este hecho resalta la complejidad y la variabilidad de la respuesta individual a los tratamientos actuales.

En un avance significativo para el tratamiento de la AIJ, se han incorporado recientemente al arsenal terapéutico los inhibidores de la JAK, siendo tofacitinib el primer miembro de esta clase autorizado para abordar la AIJ. Tofacitinib, administrado a una dosis de 5 mg o correspondiente según el peso del paciente dos veces al día, ha demostrado una eficacia sustancial en comparación con el placebo en la reducción de brotes de enfermedad en la AIJ de curso poliarticular después de 26 semanas de tratamiento. La evidencia respalda esta eficacia, destacando mayores tasas de respuesta según los criterios PedACR 30/50/70 y mejoras en el índice de discapacidad CHAQ en comparación con el placebo. Es especialmente notable que los beneficios observados con tofacitinib se mantienen consistentes en diferentes subtipos de AIJ y en grupos de pacientes, ya sean naïve o pretratados con agentes biológicos. Este hito terapéutico refuerza la importancia de la continua exploración de nuevas opciones para abordar la AIJ, proporcionando alternativas valiosas para aquellos pacientes que pueden no responder completamente a las terapias convencionales o a los tratamientos biológicos existentes (32).

El segundo inhibidor JAK autorizado para tratar la AIJ es baricitinib (objeto de este informe de posicionamiento terapéutico). Los principales datos que respaldan su eficacia y seguridad provienen de un estudio de fase III, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, con una duración de 44 semanas. Este estudio se compone de dos periodos distintos. En el primer periodo, los participantes recibieron baricitinib en modo abierto durante 12 semanas o hasta el brote de la enfermedad. Posteriormente, se llevó a cabo un segundo periodo DBW, en el cual solo los pacientes respondedores al final del periodo abierto (aquellos que lograron al menos una respuesta PedACR30 en AIJ) fueron aleatorizados (1:1) para recibir baricitinib o placebo durante otras 32 semanas. La variable principal de eficacia evaluada fue el tiempo transcurrido hasta el brote de la enfermedad durante el periodo DBW.

El diseño del estudio, la variable principal, y secundarias, incluyendo proporción de pacientes con brote, respuestas PedACR, JADAS, dolor, conceptos de remisión/baja actividad de la enfermedad, PASI, entesitis, están en consonancia con la guía sobre la investigación clínica de medicamentos para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de la EMA (EMA/CHMP/239770/2014 Rev. 2 (1)). El uso de resultados que evalúen la capacidad funcional y la "calidad de vida" se recomienda. Estos ámbitos están cubiertos por el CHQ-PF50, una herramienta de medición estandarizada reconocida internacionalmente, que se considera razonablemente válida para su uso en pacientes con AIJ (33,34).

La población, en términos generales, fue representativa de la población diana, aunque la mayoría de la población del estudio (65%) padecía el tipo AIJp y la menor de 9 años solo representaba al 20%. No obstante, la propia guía de la EMA contempla la extrapolación de los datos de eficacia.

El 97% de los participantes habían sido tratados previamente con FAMEsc y el 53% con FAMEb, por lo que la población del estudio es correcta para la indicación reivindicada: "que hayan tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMEsc o FAMEb".

Hay destacar que la exclusión de pacientes que padecen uveítis del estudio introduce una limitación importante. La uveítis es una complicación relativamente frecuente de la AIJ, y la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia en esta subpoblación destaca la necesidad de futuras investigaciones específicas.

De los 219 pacientes que iniciaron el tratamiento abierto de 12 semanas con baricitinib, se observó que un total de 56 participantes, lo que equivale al 26%, no alcanzaron el criterio de respondedor (PedACR30) (n=38) o abandonaron el tratamiento por otros motivos.

La variable principal del estudio pivotal JAHV se cumplió: los pacientes que recibieron baricitinib tuvieron menos probabilidades de sufrir un brote de la enfermedad que los pacientes tratados con placebo. Al final del periodo de DBW del estudio, el 17% (14/81) de los pacientes que recibieron baricitinib experimentaron un brote, en contraste con el 51% (41/82) de los pacientes que recibieron placebo. Este hallazgo se tradujo en un HR de 0,24 ($p<0,001$), lo que destaca una reducción significativa del riesgo de brote en el grupo tratado con baricitinib.

Es relevante señalar que, aunque más de la mitad de los brotes en el grupo placebo ocurrieron en las primeras 8 semanas, esta dinámica también se observó en el grupo de baricitinib (9/14). Sin embargo, las curvas de supervivencia del tiempo transcurrido hasta el brote se separan claramente, indicando una distinción notable entre el grupo placebo y el grupo tratado con baricitinib.

Los resultados detallados del estudio JAHV revelan un impacto positivo y diferencial de baricitinib en la reducción de brotes según los subtipos específicos de la AIJ. En el caso de la AIJp, la incidencia de brotes fue notablemente menor en el grupo tratado con baricitinib en comparación con el grupo placebo. Se observó una incidencia del 51% (26/51) para el placebo, mientras que fue del 18% (10/51) para el baricitinib ($p<0,001$). Estos resultados indican claramente una significativa reducción del riesgo de brotes en pacientes con AIJp tratados con baricitinib.

En el subgrupo de AIJ oligoarticular extendida, aunque la reducción no alcanzó significancia estadística ($p=0,24$), la proporción de brotes fue del 71% (5/7) para el placebo y del 20% (1/5) para el baricitinib, sugiriendo un potencial beneficio.

En el subgrupo de pacientes con artritis relacionada con entesitis, la incidencia de brotes también mostró una tendencia a ser menor en el grupo baricitinib (20% vs. 50%, $p=0,24$), indicando una posible eficacia en este subtipo.

Es importante destacar que, en el subgrupo de APs juvenil, ningún paciente tuvo un brote. Sin embargo, hay que interpretar estos resultados con precaución debido al número bajo de participantes en este subgrupo (n=3 placebo y n=4 baricitinib).

Los resultados observados en la variable principal del estudio JAHV, que indican una reducción significativa de brotes en el grupo de baricitinib en comparación con el placebo, se ven respaldados por los hallazgos en las variables

secundarias, proporcionando una perspectiva más completa sobre la eficacia del tratamiento en la AIJ. Durante el periodo DBW, la proporción de pacientes con una respuesta PedACR30 disminuyó de manera constante en el grupo de baricitinib, pasando del 100% en la semana 12 al 67% en la semana 44. Sin embargo, esta disminución fue más pronunciada en el grupo placebo, donde solo el 38% de los pacientes seguía respondiendo en la semana 44. Resultados similares se observaron en PedACR50 y PedACR70, indicando una tendencia sostenida en el grupo de baricitinib, mientras que la respuesta disminuyó más rápidamente en el grupo placebo. Además, las proporciones de pacientes con PedACR90 o PedACR100 aumentaron lentamente con el tiempo en el grupo de baricitinib. Aunque, al final de la fase de retirada aleatorizada en la semana 44, se observó un mayor porcentaje de pacientes con enfermedad inactiva en el grupo de baricitinib (23%) en comparación con el grupo de placebo (14%), este resultado no alcanzó significancia estadística ($p=0,11$). En línea con lo que ocurre con otros medicamentos de esta clase terapéutica, la baja proporción de pacientes que alcanzan PedACR100 sugiere que los objetivos finales de tratamiento, como la enfermedad inactiva, pueden ser difíciles de lograr en la AIJ.

Adicionalmente, los resultados relacionados con el índice SPARCC entesitis y el índice JSpADA en pacientes con APs y artritis relacionada con entesitis fueron favorables. Las mejoras fueron numéricas y/o estadísticamente significativas a favor de baricitinib, proporcionando evidencia adicional de la eficacia del tratamiento en estas manifestaciones específicas de la AIJ.

La eficacia del tratamiento con baricitinib se observa también en los cambios observados durante el periodo abierto inicial de 12 semanas. Durante las primeras 12 semanas del periodo abierto, se observó que el 76% de los pacientes (167) presentaron una respuesta PedACR30. Aunque no todos los pacientes alcanzaron al menos una respuesta moderada después de este periodo, se destacan resultados positivos adicionales, como el hecho de que un 64% tuvo una respuesta PedACR50, el 46% una respuesta PedACR70, y el 20% una respuesta PedACR90.

Es importante señalar que la remisión o casi remisión fue alcanzada con menor frecuencia durante este periodo inicial. Las proporciones de pacientes con PedACR100 o enfermedad inactiva fueron bajas, siendo ambas inferiores al 10%. Esto sugiere que, aunque la mayoría de los pacientes respondieron de manera positiva al tratamiento, alcanzar niveles más altos de respuesta o remisión completa puede requerir un tiempo adicional o ajustes en el tratamiento.

Las diferencias significativas observadas entre los grupos de baricitinib y placebo en el estudio JAHV se consideran clínicamente relevantes en varios aspectos, lo que respalda la eficacia del tratamiento en la AIJ:

- Frecuencia de Brotes: La reducción en la frecuencia de brotes en el grupo de baricitinib en comparación con el placebo se considera clínicamente relevante, destacando la capacidad del tratamiento para prevenir brotes significativos de la enfermedad.
- Respuestas PedACR30, 50, 70, 90: Las proporciones clínicamente relevantes de pacientes con respuestas PedACR30, 50, 70, y 90 respaldan la mejora general en los síntomas y la función articular en los pacientes tratados con baricitinib.
- Reducciones en Índices Articulares y JADAS-27: Las grandes reducciones en los índices articulares y en el índice JADAS-27 indican una disminución significativa de la actividad de la enfermedad, con efectos continuos durante el periodo DBW.
- Cambios en Índices de Discapacidad: Los cambios medios en el índice de discapacidad CHAQ, respaldados por el cambio en CHQ-PF50, sugieren mejoras sustanciales en la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes.
- Evaluación Global del Bienestar y Dolor: Los cambios en la evaluación global del bienestar de los padres y la evaluación del dolor CHAQ, con aumentos significativos, destacan la percepción positiva de los padres sobre el tratamiento y la reducción del dolor experimentada por los pacientes.

A pesar de estos resultados alentadores, se reconoce que alcanzar la remisión o baja actividad de la enfermedad en el plazo de 1 año puede ser un desafío. La observación de un aumento en el número de pacientes con baja actividad de la enfermedad después de una duración de tratamiento de 1-2 años, según lo visto en el estudio JAHX, sugiere la importancia de un seguimiento a largo plazo.

En relación con los subgrupos predefinidos, los resultados acerca del tiempo transcurrido hasta el brote durante el periodo DBW parecen mantenerse consistentes en los distintos subgrupos, tales como el subtipo de AIJ, la edad, el peso y el uso concomitante de MTX. Sin embargo, es necesario señalar como una limitación en el análisis de subgrupos que tanto el grupo de pacientes con edades de 2 a <6 años como el grupo de pacientes con APs presentan un tamaño muy reducido para establecer conclusiones sólidas. Aunque la extrapolación de los datos observados en los otros subgrupos resulta aceptable, la falta de tamaño suficiente en estos subgrupos específicos impone ciertas restricciones a la generalización de los resultados.

En el estudio de seguimiento a largo plazo JAHX, se incorporaron 199 pacientes de los 219 participantes originales del estudio JAHV, y se llevó a cabo un seguimiento de 126 pacientes durante un periodo de 1 año. La información disponible acerca de la eficacia a largo plazo sugiere que, hasta aproximadamente el primer año, los efectos de baricitinib en la actividad de la enfermedad se mantienen en líneas generales, y solo un pequeño número de pacientes experimentaron una reagudización. Sin embargo, es importante destacar que el seguimiento aún es limitado, y se requiere la obtención de datos a más largo plazo para corroborar la sostenibilidad de la eficacia. Esto adquiere mayor relevancia, especialmente al considerar la naturaleza crónica de esta enfermedad, dado que los datos recopilados hasta el primer año representan una limitación significativa.

El empleo de placebo como grupo de comparación se considera aceptable, aunque hubiera sido preferible contar con un brazo comparativo que incluyera un FAMEb o el inhibidor JAK tofacitinib. La falta de estudios comparativos directos impide la determinación de la eficacia relativa de baricitinib en relación con el estándar de tratamiento actual en el contexto de segunda línea después de MTX. Este estándar suele incluir anti-TNF α F y otros tratamientos autorizados para la AIJ.

De igual manera, no se han encontrado comparaciones indirectas. Esta falta de estudios comparativos directos e indirectos entre baricitinib y otros tratamientos para la AIJ en el escenario de segunda línea, como los anti-TNF α , restringe la capacidad para establecer su eficacia relativa en la actualidad. La realización de estudios específicos y la evaluación de la evidencia acumulada a través de revisiones sistemáticas podrían contribuir a abordar esta cuestión en el futuro.

El perfil de seguridad de baricitinib para la población pediátrica con AIJ se considera aceptable. Sin embargo, es importante señalar que los datos en pacientes menores de 9 años y con un peso corporal inferior a 30 kg son limitados. Para abordar esta limitación, se llevará a cabo un estudio PASS con el propósito de realizar un seguimiento a largo plazo, especialmente en esos subgrupos de pacientes. El objetivo principal de este estudio será identificar y evaluar posibles riesgos significativos de interés, con un enfoque particular en el crecimiento, desarrollo y reacciones adversas a vacunas.

Se reconoce que las infecciones constituyen un evento adverso conocido de baricitinib, pero hasta el momento, parecen ser manejables en la población pediátrica. La vigilancia continua y el análisis detallado de la seguridad a lo largo del tiempo, especialmente en los subgrupos mencionados, contribuirán a una comprensión más completa de la seguridad de baricitinib en este contexto específico.

Los eventos adversos más frecuentes observados incluyen infección del tracto respiratorio, dolor orofaríngeo, cefalea, dolor abdominal y erupción cutánea. Estos eventos adversos están en consonancia con lo observado en el tratamiento con baricitinib en otros estudios para diversas indicaciones. La interrupción permanente y temporal de baricitinib fueron poco frecuentes.

El perfil de seguridad a largo plazo se establecerá al concluir el estudio de extensión y con la experiencia post-comercialización. Específicamente en la población pediátrica, hay preocupaciones relevantes sobre eventos con larga latencia, como efectos en el crecimiento y desarrollo óseo, así como respuesta a la vacunación.

En la experiencia post-comercialización en adultos con AR, se ha observado un mayor riesgo de mortalidad global, neoplasias malignas, infecciones graves, trombosis y eventos cardiovasculares en algunas poblaciones tratadas con tofacitinib, en comparación con aquellos tratados con anti-TNF α (35, 36, 37). Estos riesgos se consideran efectos de clase para todos los inhibidores de JAK en enfermedades inflamatorias. Por ende, las recomendaciones más recientes sugieren evitar el tratamiento en personas mayores de 65 años, fumadores o exfumadores con historial prolongado de tabaquismo, y en aquellos con factores de riesgo cardiovasculares o de desarrollo de neoplasias, siempre que existan alternativas terapéuticas adecuadas. En caso de no haber alternativas, se sugiere reducir la dosis y se recomienda realizar un examen dermatológico periódico a todos los pacientes (37).

En relación con la seguridad de baricitinib en combinación con otros FAME en la indicación de AIJ, solo se dispone de datos en combinación con MTX, por lo que aún se desconoce cuál es el perfil de seguridad con el uso concomitante de otros FAME. La investigación adicional en este aspecto será crucial para proporcionar una evaluación exhaustiva de la seguridad de baricitinib en diferentes combinaciones terapéuticas.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico después de 12 semanas de tratamiento (22).

Finalmente, es importante considerar que la presencia de manifestaciones extraarticulares (como psoriasis, uveítis o enfermedad inflamatoria intestinal) puede influir en las decisiones terapéuticas. Esto puede llevar a la preferencia por medicamentos que han demostrado ser efectivos en el tratamiento de esas complicaciones, como el caso de adalimumab en uveítis (10).

Conclusión

Baricitinib ha sido autorizado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil activa en pacientes a partir de 2 años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMEsc o FAMEb previos.

Baricitinib ha demostrado su superioridad frente al placebo en un estudio de 44 semanas de duración. Durante un período inicial de tratamiento abierto, el 74% de los pacientes lograron el criterio de respondedor (PedACR30). Al final del período de retirada aleatorizada en doble ciego, en comparación con el placebo, el 17% de los pacientes que recibieron baricitinib experimentaron un brote, en contraste con el 51% de los pacientes que recibieron placebo. Este hallazgo se tradujo en un HR de 0,24 ($p < 0,001$), destacando así una reducción significativa del riesgo de brote en el grupo tratado con baricitinib.

Los resultados en las variables secundarias han sido consistentes con la variable principal. Las proporciones clínicamente relevantes de pacientes con respuestas PedACR30, 50, 70 y 90 respaldan la mejora general en los síntomas y la función articular en los pacientes tratados con baricitinib. Sin embargo, las proporciones de pacientes con PedACR100 o enfermedad inactiva fueron bajas, ambas inferiores al 10%. Esto sugiere que, aunque la mayoría de los pacientes respondieron de manera positiva al tratamiento, alcanzar niveles más altos de respuesta o remisión completa puede requerir más tiempo o ajustes en el tratamiento.

En el caso de la APs juvenil los datos disponibles son limitados, y en el estudio realizado no se observó ningún brote en estos pacientes.

No se dispone de datos de eficacia y seguridad en pacientes con uveítis.

En general, la seguridad de baricitinib en pacientes con AIJ es consistente con el perfil de seguridad ya conocido. El perfil de seguridad a largo plazo no está establecido, frente a la larga experiencia de uso de los anti-TNF α , siendo esto especialmente relevante en la población pediátrica.

No se cuentan con comparaciones directas o indirectas con otros fármacos aprobados, especialmente con otro inhibidor de JAK. Por lo tanto, no es posible establecer, basándose en datos, la superioridad de uno sobre otro.

La decisión de tratamiento para cada paciente ha de individualizarse, si bien baricitinib ha demostrado ser una opción tras fracaso o intolerancia al tratamiento con FAMEs sintéticos convencionales o biológicos previos, se debería considerar que entre los FAMEs biológicos, los anti-TNF α cuentan con un mayor nivel de evidencia y una experiencia de uso más amplia.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Asociación Española de Pediatría (AEP), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Reumatología (SER), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Coordinadora Nacional de Artritis (ConArtritis), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Liga Reumatológica Española (LIRE) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas

Nombre	Baricitinib (Olumiant)	Tofacitinib (Xeljanz)	Etanercept (Enbrel)	Adalimumab (Humira)	Golimumab (Simponi)	Tocilizumab (RoActemra)	Abatacept (Orencia)	Secukinumab (Cosentyx)
Presentación	Comprimidos de 2 y 4 mg	Comprimidos 5 mg Solución oral 1 mg/ml	10 o 25mg polvo para solución inyectable	20 mg solución inyectable en jeringa precargada	45 mg/0,45 ml solución inyectable en pluma precargada	20 mg/ml concentrado para solución para perfusión o 162 mg solución inyectable en jeringa precargada	250 mg polvo para perfusión o solución inyectable en jeringa precargada	75 mg y 150mg Jeringa o pluma precargada
Posología	4 mg una vez al día para pacientes que pesen 30 kg o más. Para pacientes que pesen entre 10 kg y menos de 30 kg, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día.	Vía oral: 3,2, 4 o 5mg 2 veces al día, según peso	0,4-0,8mg/kg hasta un máximo de 25-50mg inyección subcutánea cada 3-4d (semanal)	20 o 40mg según peso en inyección subcutánea en cada 2 semanas	30 mg/m ² cada 4 semanas (máximo 50mg/4 semanas)	8-12mg/kg en infusión intravenosa cada 4 semanas o 162mg por inyección subcutánea cada 1-3 semanas según peso	10mg/kg Infusión intravenosa o inyección subcutánea cada 4 semanas	La dosis recomendada es 75 para niños <50kg o 150mg para niños ≥50kg y se administra por inyección subcutánea en las semanas 0, 1, 2, 3, y 4 y, luego mensualmente, durante la fase de mantenimiento.
Indicación aprobada en FT o no	<ul style="list-style-type: none"> - Artritis idiopática juvenil activa en pacientes a partir de 2 años de edad que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMEs sintéticos convencionales o biológicos previos: - Artritis idiopática juvenil poliarticular (poliarticular con factor reumatoide positivo [FR+] o negativo [FR-], oligoartricular extendida) - Artritis relacionada con entesitis, y - Artritis psoriásica juvenil. <p>En monoterapia o en combinación con metotrexato.</p> <p>Otras indicaciones: artritis reumatoide, dermatitis atópica, alopecia areata</p>	<ul style="list-style-type: none"> - poliartritis, oligoartritis extendida y artritis psoriásica juvenil, en combinación con MTX o en monoterapia (si intolerancia a MTX), en pacientes de ≥2 años con respuesta inadecuada a FAME. <p>Otras de interés en adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - artritis reumatoide - artritis psoriásica <ul style="list-style-type: none"> - espondililitis anquilosante - colitis ulcerosa 	<ul style="list-style-type: none"> - poliartritis (con FR +/-) y oligoartritis extendida en ≥2 años con intolerancia o respuesta inadecuada al MTX. - artritis psoriásica en ≥12 a con intolerancia o respuesta inadecuada al MTX. <p>Otras de interés en niños:</p> <ul style="list-style-type: none"> - artritis relacionada con entesitis en ≥12 a con intolerancia o respuesta inadecuada al tratamiento convencional. - psoriasis pediátricas en placas <p>Otras de interés en adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - artritis reumatoide - artritis psoriásica - espondililitis axial - psoriasis en placas 	<ul style="list-style-type: none"> -poliartritis, en combinación con MTX o en monoterapia (si intolerancia a MTX), en pacientes de ≥2 años con respuesta insuficiente a uno o más FAMEs. <p>Otras de interés en niños:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Artritis asociada a entesitis en ≥6 años con intolerancia o respuesta inadecuada al tratamiento convencional. - Uveítis anterior crónica en ≥2 años con respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento convencional. <p>En adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - artritis reumatoide - artritis psoriásica 	<ul style="list-style-type: none"> - poliartritis, en combinación con MTX o en monoterapia (si intolerancia a MTX), en pacientes de ≥2 años con respuesta inadecuada al MTX. <p>Otras de interés en niños:</p> <ul style="list-style-type: none"> -AIJ sistémica activa, en combinación con MTX o en monoterapia (si intolerancia a MTX) en ≥2 años con respuesta insuficiente a terapias anteriores con AINEs y corticoides sistémicos. 	<ul style="list-style-type: none"> -poliartritis y oligoartritis extendida, en combinación con MTX o en monoterapia (si intolerancia a MTX), en pacientes de ≥2 años con respuesta inadecuada al MTX. <p>Otras de interés en niños:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Artritis moderada-grave, en combinación con MTX o en monoterapia (si intolerancia a MTX), en ≥6 años con intolerancia o respuesta inadecuada al tratamiento previo con FAMEs. 	<ul style="list-style-type: none"> -Artritis psoriásica juvenil (APsJ), en monoterapia o en combinación con MTX, a partir de 6 años con intolerancia o respuesta inadecuada al tratamiento convencional -Artritis relacionada con entesitis (ARE), en monoterapia o en combinación con MTX, a partir de 6 años con intolerancia o respuesta inadecuada al tratamiento convencional -Psoriasis en placas en niños y adolescentes a partir de 6 años candidatos a tratamientos sistémicos. <p>En adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Psoriasis en placas -Artritis psoriásica -Espondiloartritis axial (radiográfica y no radiográfica) -Hidradenitis supurativa 	

<p>Efectos adversos</p>	<p>Muy frecuentes: Infecciones del tracto respiratorio superior, Hipercolesterolemia</p> <p>Frecuentes: Herpes zóster, Herpes simple, gastroenteritis, Infecciones del tracto urinario, neumonía, foliculitis, cefalea, náuseas, dolor abdominal, aumento ALT, erupción, acné, Aumento CPK</p>	<p>Frecuentes: Neumonía, gripe, herpes zóster, infección del tracto urinario, sinusitis, bronquitis, nasofaringitis, faringitis, linfopenia, anemia, cefalea, hipertensión, tos, dolor abdominal, vómitos, diarrea, náuseas, gastritis, dispepsia, erupción, acné, artralgia, edema, periférico, aumento CPK</p>	<p>Muy frecuentes: Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infección cutánea), cefalea, reacciones en la zona de inyección</p> <p>Frecuentes: Reacciones alérgicas, prurito, erupción, pirexia</p>	<p>Muy frecuentes: Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes virus), Cefalea, incremento de lípidos,</p> <p>Frecuentes: Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infección de oídos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones</p> <p>Cáncer de piel excluido el melanoma, Leucocitosis, trombocitopenia, hipersensibilidad, hipopotasemia, parestesias, vértigo, taquicardia</p>	<p>Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)</p> <p>Frecuentes: Infecciones bacterianas (como celulitis), infección del tracto respiratorio inferior (como neumonía), infecciones víricas (como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, absceso, Leucopenia, depresión insomnio, mareo, cefalea, parestesia, hipertensión, asma, dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas, ALT elevada, prurito, erupción, alopecia, dermatitis</p>	<p>Muy frecuentes: Infección de las vías respiratorias superiores, Hipercolesterolemia</p> <p>Frecuentes: Celulitis, neumonía, Herpes simple oral, Herpes zoster, leucopenia, neutropenia, hipofibrinogenemia, cefalea, mareos, conjuntivitis, hipertensión, tos, disnea, dolor abdominal, ulceración oral, gastritis, erupción, Prurito, Urticaria, edema periférico, reacción de hipersensibilidad, elevación transaminasas hepáticas.</p>	<p>Muy frecuentes: Infección de las vías respiratorias superiores (incluyendo traqueítis, nasofaringitis, y sinusitis)</p> <p>Frecuentes: Infección de las vías respiratorias inferiores (incluyendo bronquitis), infección de las vías urinarias, infecciones por herpes (incluyendo herpes simple, herpes oral y herpes zoster), neumonía, gripe, hipertensión, aumento de la presión arterial, tos, incluyendo aumento de transaminasas, erupción cutánea</p>	<p>Muy frecuentes: Infecciones de las vías respiratorias altas</p> <p>Frecuentes: Herpes oral, cefalea, rinorea, diarrea, náuseas, fatiga</p>
<p>Utilización de recursos</p>	<p>NA</p>	<p>Monitorización estrecha clínica y analítica</p>	<p>Debe instruirse la administración</p>	<p>Debe instruirse la administración</p>	<p>Debe instruirse la administración</p>	<p>Monitorización estrecha clínica y analítica Debe instruirse la administración</p>	<p>Debe instruirse la administración</p>	<p>Debe instruirse la administración</p>
<p>Conveniencia</p>	<p>Vía oral</p>	<p>Vía oral (comprimido y solución oral)</p>	<p>Iny sc</p>	<p>Iny sc</p>	<p>Iny sc</p>	<p>Iv o iny sc</p>	<p>Iv o iny sc</p>	<p>Iny sc</p>



Tabla 2. Resultados de la variable principal y secundarias del estudio JAHV

Variable Principal: tiempo hasta brote - semana 12 a semana 44			
	Placebo	Baricitinib	
Número de pacientes	81	82	
Número de eventos (%)	41 (50,6)	14 (17,1)	
Tiempo hasta brote. Comparación Placebo vs. baricitinib	Hazard Ratio 0,241 IC95% (0,128 a 0,453) p-valor (long rank test) <0,001		
Variables Secundarias			
Periodo/ Grupo	Periodo abierto	DBW/Placebo	DBW/Baricitinib
Número de pacientes	219	81	82
PedACR30, n (%)	145 (76)	31 (38)	55 (67)
PedACR50, n (%)	119 (62)	30 (37)	52 (63)
PedACR70, n (%)	88 (46)	29 (36)	44 (54)
PedACR90, n (%)	38 (20)	19 (24)	35 (43)
PedACR100, n (%)	20 (11)	13 (16)	24 (29)
Número de articulaciones activas, LSM (DE)	-8.0 (0,4)	-6.2 (0,7)	-10.0 (0,7)
Articulaciones con limitación del movimiento, LSM (DE)	-4.4 (0,4)	-2.9 (0,7)	-6.3 (0,7)
Evaluación por el médico, LSM (DE)	-3.7 (0,2)	-2.9 (0,3)	-4.3 (0,3)
Evaluación por padres, LSM (DE)	-24 (1,6)	-19 (3,2)	-29 (3,3)
CHAQ-di, LSM (DE)	-0.46 (0,04)	-0.38 (0,1)	-0.66 (0,1)
Tasa de eritrosedimentación, LSM (DE)	-8.3 (1,1)	-6.6 (2,1)	-9.0 (2,2)
Enfermedad inactiva, n (%)	--	11 (14)	19 (23)
JADAS-27, LSM (DE)	-12.4 (0,5)	-9.9 (1,0)	-14.2 (1,0)
CHAQ-dolor, LSM (DE)	-25.2 (1,6)	-16.7 (3,2)	-29.7 (3,3)
CHQ- PF50 PhSC, LSM (DE)	42.8 (10,9)	10.5 (1,7)	16.5 (1,7)

Referencias

- 1 European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-juvenile-idiopathic-arthritis-revision_en.pdf [Acceso noviembre 2023]
- 2 National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance. Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ta373 [Acceso noviembre 2023]
- 3 Eng SW, Duong TT, Rosenberg AM, Morris Q, Yeung RS; REACCH OUT and BBOP Research Consortia. The biologic basis of clinical heterogeneity in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Dec;66(12):3463-75.
- 4 Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390-2.
- 5 Camba AR, Loza SM, Gascón CU. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en reumatología pediátrica. Artritis idiopática juvenil oligoarticular. *Soc española Reumatol Pediátrica*. 2020; Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/04_aij_oligoarticular.pdf [Acceso noviembre 2023]
- 6 Barbar-Smiley F, Ashley Cooper M, Edelheit B, Flanagan E, Gillispie-Taylor M, Hays K, et al. American College of Rheumatology (ACR) Juvenile Idiopathic Arthritis Guideline Project Plan 2021. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/JIA-Guideline-Project-Plan-2021.pdf> [Acceso noviembre 2023]
- 7 Hinze C, Gohar F, Foell D. Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):290-300. doi: 10.1038/nrrheum.2014.212. Epub 2015 Jan 6.
- 8 De J, Arocena I, Gascón CU. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en reumatología pediátrica. Artritis idiopática juvenil. Criterios de clasificación. Índices de actividad. *Soc Española Reumatol Pediátrica*. 2020; Disponible en: [Acceso noviembre 2023]
- 9 Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Entesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun;71(6):717-734.
- 10 Sevilla Pérez B, Pérez S, Arthritis B. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en reumatología pediátrica. Artritis idiopática juvenil poliarticular. *Soc Española Reumatol Pediátrica*. 2020; Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/05_aij_poliarticular.pdf [Acceso noviembre 2023]
- 11 Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med*. 1992 Apr 16;326(16):1043-9.
- 12 Woo P, Southwood TR, Prieur A-M, Doré CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(8):1849-57.
- 13 Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulfraat N, de Oliveira SK, Falcini F, et al; Pediatric Rheumatology International Trials Organization. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2191-201.
- 14 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report. Tofacitinib (Xeljanz). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xeljanz-h-c-4214-x-0024-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Acceso Noviembre 2023]
- 15 Otten MH, Prince FH, Anink J, Ten Cate R, Hoppenreijns EP, Armbrust W, et al. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):721-7.
- 16 Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore J, Finck BK. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Mar 16;342(11):763-9.
- 17 Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum*. 2003 Apr;48(4):1093-101.
- 18 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica de etanercept (Enbrel). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_es.pdf [Acceso noviembre 2023]
- 19 Committee for Medicinal Products for Human Use European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica de adalimumab (Humira). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_es.pdf https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_es.pdf [Acceso noviembre 2023]
- 20 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica de golimumab (Simponi). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_es.pdf [Acceso noviembre 2023]

- 21 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica de tocilizumab (RoActemra). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_es.pdf [Acceso noviembre 2023]
- 22 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica de baricitinib (Olumiant). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_es.pdf [Acceso noviembre 2023]
- 23 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report. Baricitinib (Olumiant). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/olumiant-h-c-4085-x-0035-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Acceso Noviembre 2023]
- 24 A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Withdrawal, Safety and Efficacy Study of Oral Baricitinib in Patients From 2 Years to Less Than 18 Years Old With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03773978> [Acceso noviembre 2023]
- 25 Ramanan AV, Quartier P, Okamoto N, Foeldvari I, Spindler A, Fingerhutová Š, et al. Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy, and safety trial. *Lancet*. 2023 Aug 12;402(10401):555-570. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00921-2. Epub 2023 Jul 6. Erratum in: *Lancet*. 2023 Aug 12;402(10401):528. PMID: 37423231.
- 26 A Phase 3 Multicenter Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Baricitinib in Patients From 1 Year to <18 Years of Age With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03773965> [Acceso noviembre 2023]
- 27 Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Apr;74(4):521-537.
- 28 Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, DeWitt EM, Lee T, Onel K, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jul;66(7):1063-72.
- 29 Horneff G, Klein A, Ganser G, Sailer-Höck M, Günther A, Foeldvari I, Weller-Heinemann F. Protocols on classification, monitoring and therapy in children's rheumatology (PRO-KIND): results of the working group Polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017 Nov 7;15(1):78
- 30 Calvo I, Antón J, López Robledillo JC, de Inocencio J, Gamir ML, Merino R, et al. Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. *An Pediatr (Barc)*. 2016 Mar;84(3):177.e1-8.
- 31 Brunner HI, Schanberg LE, Kimura Y, Dennon A, Co DO, Colbert RA, et al. New Medications Are Needed for Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Nov;72(11):1945-1951.
- 32 Informe de Posicionamiento Terapéutico de tofacitinib (Xeljanz®) en artritis idiopática juvenil. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-121-2023-Xeljanz-tofacitinib-fase-juvenil.pdf> [Acceso noviembre 2023]
- 33 Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L, et al ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 Jul-Aug;19(4 Suppl 23):S1-9
- 34 Hullmann SE, Ryan JL, Ramsey RR, Chaney JM, Mullins LL. Measures of general pediatric quality of life: Child Health Questionnaire (CHQ), DISABKIDS Chronic Generic Measure (DCGM), KINDL-R, Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0 Generic Core Scales, and Quality of My Life Questionnaire (QoML). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S420-30.
- 35 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica de tofacitinib (Xeljanz). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_es.pdf [Acceso noviembre 2023]
- 36 Tofacitinib (Xeljanz): nuevas restricciones de uso - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososusohumano-3/seguridad-1/tofacitinib-xeljanz-nuevas-restricciones-de-uso/> [Acceso noviembre 2023]
- 37 Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/inhibidores-de-la-quinasa-janus-para-enfermedades-inflamatorias-cronicas-recomendaciones-para-minimizar-los-riesgos-de-reacciones-adversas-graves/> [Acceso noviembre 2023]

