

Si forniscono di seguito elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire un rapporto fra i benefici e i rischi del medicinale sul singolo paziente	
Per quali pazienti è raccomandabile?	<p>Alla luce delle attuali conoscenze, nonché della potenziale carenza delle alternative già disponibili in L648/96 per la medesima indicazione, il baricitinib può essere usato per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva, e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.</p> <p>In particolare, si considerano candidabili al trattamento con baricitinib i pazienti ospedalizzati con condizioni cliniche rapidamente ingravescenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi (CRP \geq 75 mg/L). <p>Non è consentita la co-somministrazione con inibitori delle interleuchine o con altri JAK-inibitori.</p>
A quali dosaggi è preferibilmente prescrivibile e in quali forme?	<p>Dosaggio consigliato</p> <p>Il dosaggio raccomandato di baricitinib nei pazienti adulti è pari a 4 mg somministrati <i>per os</i> una volta al giorno per una durata massima di 14 giorni (o fino a dimissione dall'ospedale per risoluzione clinica, se antecedente).</p> <p>Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica del medicinale Olumiant®, in particolare il dosaggio di Olumiant® dipende dai valori di eGFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • se eGFR 30-$<$60 mL/min/1.73m²: 2 mg PO QD • se eGFR $<$30 mL/min/1.73m²: non somministrare
Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza	Baricitinib (Olumiant®) è un farmaco ospedaliero con prescrizione limitativa. Per l'indicazione ammessa alla rimborsabilità in L648/96 la prescrizione è limitata ai clinici operanti nei centri indicati dalla Regione per la gestione del COVID-19.
Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?	<p>Avvertenze (da scheda tecnica):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia e infezioni gravi • Eventi epatici • Diverticolite e di perforazione gastrointestinale • Tromboembolismo venoso <p>Per altre informazioni sulla sicurezza si consulti la scheda tecnica del medicinale https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_it.pdf</p>
Può essere prescritto insieme ad altri farmaci?	<p>Principali Interazioni (da scheda tecnica):</p> <p>Il trattamento concomitante di baricitinib con DMARD biologici, biologici immunomodulanti o con altri inibitori delle Janus chinasi (JAK) e con antagonisti del TNF-alfa non è raccomandato.</p> <p>Per altre informazioni sulle interazioni farmacologiche si veda la scheda tecnica e si consulti il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/.</p>



Inquadramento

Baricitinib (Olumiant®) è un inibitore selettivo e reversibile di Janus chinasi (JAK)1 e JAK2, enzimi intracellulari coinvolti nella trasmissione del segnale di citochine e fattori di crescita, implicati nell'ematopoiesi e nella risposta immunitaria.

Baricitinib è autorizzato da EMA per le seguenti condizioni cliniche:

- trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata, o che sono intolleranti, ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia. Olumiant® può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato;
- trattamento della dermatite atopica da moderata a severa in pazienti adulti che sono candidati ad una terapia sistemica (questa indicazione non è al momento rimborsata in Italia).

Razionale

Il razionale di utilizzo del baricitinib nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 si basa su una duplice attività di riduzione della risposta infiammatoria e di riduzione dell'endocitosi virale.

Baricitinib è stato il primo medicinale identificato, mediante l'utilizzo di intelligenza artificiale, quale molecola potenzialmente utile nei pazienti con COVID 19, per una duplice azione di mitigazione della cascata infiammatoria e di riduzione dell'ingresso del virus nelle cellule polmonari (*Richardson P et al. Lancet 2020*).

Il recettore utilizzato dal virus SARS-CoV2 per infettare le cellule polmonari è il recettore ACE2, proteina di superficie esposta su cellule renali, ematiche, del cuore, e sulle cellule epiteliali alveolari. Uno dei noti regolatori dell'endocitosi è la protein-kinasi 1 associata ad AP2 (AAK1), verso cui baricitinib ha una elevata affinità.

Principali evidenze disponibili

Studi clinici randomizzati

- 01/09/2021 – *Marconi VC et al. for the COV-BARRIER Trial. Lancet Respir Med 2021*. Si tratta di uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (NCT04421027). Erano arruolabili nello studio i soggetti adulti ospedalizzati con un'infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio, con polmonite o malattia da COVID-19 sintomatica attiva (con sintomi clinici compreso uno dei seguenti: febbre, vomito, diarrea, tosse secca, tachipnea) e almeno un marker infiammatorio elevato (CRP, D-dimero, LDH, ferritina). Erano invece esclusi i soggetti che necessitavano di ventilazione meccanica invasiva (NIAID-OS score 7). A seguito della pubblicazione dei risultati dello studio ACTT-2 lo studio COV-BARRIER è stato emendato (a ottobre 2020) per limitare l'arruolamento ai soli soggetti che richiedessero al baseline supporto di ossigeno (NIAID-OS score 5-6). I soggetti arruolati venivano randomizzati 1:1 a ricevere baricitinib 4 mg una volta al giorno (n=764) o placebo (n=761), entrambi in aggiunta al trattamento standard di cura di base, come definito dalle linee guida locali, che comprendeva prevalentemente corticosteroidi (79% dei pazienti, principalmente desametasone) e remdesivir (19% dei pazienti). Nel periodo 11/06/2020-15/01/2021 sono stati arruolati 1.525 pazienti, con un'età media di 58 anni (il 33% dei pazienti di età pari o superiore a 65 anni): il 12% non necessitava di supplementazione di ossigeno (OS 4), il 63% aveva richiesto ossigeno supplementare (OS 5), 24% aveva richiesto ossigeno ad alto flusso o ventilazione non invasiva (OS 6). Le comorbilità più comuni erano l'ipertensione (48%), l'obesità (33%) e il diabete di tipo 2 (29%). Le caratteristiche demografiche e cliniche erano bilanciate tra i gruppi in studio.



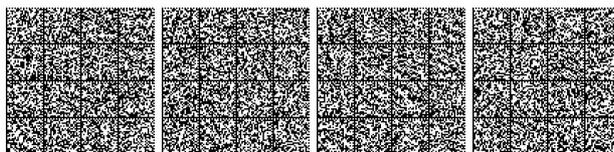
L'endpoint composito primario era la percentuale di pazienti progrediti a ossigeno ad alto flusso/ventilazione non invasiva (OS6) o alla ventilazione meccanica invasiva/ECMO (OS 7) o a decesso (OS 9) entro i primi 28 giorni di studio. Il principale endpoint secondario era la mortalità per tutte le cause entro il giorno 28. La percentuale stimata di pazienti deceduti o passati a trattamenti ossigeno ad alto flusso/ventilazione non invasiva o a ventilazione meccanica invasiva era inferiore nei pazienti trattati con baricitinib (27,8%) rispetto al placebo (30,5%), ma questo effetto non era statisticamente significativo [OR 0,85 (95% CI 0,67, 1,08); $p=0.180$]. La percentuale di pazienti deceduti entro il giorno 28 è stata dell'8,1% (62/764) per baricitinib vs. 13,3% (101/761) per il placebo [HR 0,57 (IC 95%: 0,41, 0,78)], con una riduzione relativa della mortalità del 32%. Il vantaggio in termini di riduzione della mortalità era confermato anche a 60 giorni (10% vs 15%; HR 0,62; 95%CI 0,47-0,83). In tutti i sottogruppi specificati di gravità, le stime di mortalità erano numericamente inferiori tra i soggetti che ricevevano baricitinib rispetto al placebo. La differenza in mortalità era più pronunciata nel sottogruppo di 370 soggetti che ricevevano ossigeno ad alti flussi o ventilazione non invasiva al baseline (17% vs 29,4%; HR 0,25; 95%CI 0,33-0,80).

- 11/12/2020 – *Kalil AC et al. for the ACTT-2 Study. NEJM 2020*. Si tratta di uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (ACTT-2, NCT04401579). Erano arruolabili nello studio i soggetti adulti con un'infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio e almeno uno dei seguenti parametri: infiltrati radiografici, SpO2 $\leq 94\%$ nell'aria ambiente, necessità di ossigeno supplementare, o di ventilazione meccanica o ECMO. I soggetti arruolati erano randomizzati (1:1) a ricevere remdesivir (200 mg il Giorno 1 e 100 mg una volta al giorno fino a un massimo di 10 giorni) + placebo oppure remdesivir (al medesimo dosaggio) + baricitinib (4 mg una volta al giorno, per via orale, per 14 giorni o fino alla dimissione ospedaliera). Nel periodo maggio-luglio 2020 sono stati randomizzati 1.033 soggetti: 515 nel gruppo di combinazione remdesivir+baricitinib e 518 nel gruppo remdesivir+placebo. L'età media della popolazione in studio era di 55 anni (con il 30% dei pazienti di età pari o superiore a 65 anni); il 14% non aveva richiesto ossigeno supplementare, il 55% aveva richiesto ossigeno supplementare, 21% era in ventilazione non invasiva o ossigeno ad alto flusso e l'11% era in ventilazione meccanica invasiva o ECMO. Le comorbilità più comuni sono state l'obesità (56%), ipertensione (52%) e diabete di tipo 2 (37%). Le principali caratteristiche demografiche e cliniche erano bilanciate tra i due gruppi in studio.

L'endpoint primario, per la popolazione *intention-to-treat*, era il tempo di recupero entro 29 giorni dopo la randomizzazione definito come il primo giorno in cui veniva raggiunta la categoria 1 (dimissione dall'ospedale senza limitazioni di attività), 2 (essere dimesso dall'ospedale con limitazioni di attività e/o con ossigeno domiciliare) o 3 (ospedalizzazione ma senza necessità di ossigeno supplementare o di cure mediche) sulla scala ordinaria a 8 categorie. Il tempo medio di recupero (endpoint primario) era di 7 giorni per baricitinib + remdesivir rispetto a 8 giorni per placebo + remdesivir (RR 1,15; 95% CI 1,00, 1,31; $p=0.047$). I pazienti assegnati a baricitinib + remdesivir avevano inoltre una maggiore probabilità di avere uno stato clinico migliore (secondo la scala ordinale a 8 punti) al Giorno 15 rispetto ai pazienti assegnati a placebo + remdesivir (OR 1,26; 95% CI 1,01, 1,57; $p=0.044$). La percentuale di pazienti deceduti o passati alla ventilazione non invasiva/ad alto flusso l'ossigeno o la ventilazione meccanica invasiva al Giorno 29 era inferiore nel gruppo baricitinib + remdesivir (23%) rispetto a placebo + remdesivir (28%) (OR 0,74; 95% CI 0,56, 0,99; $p=0.039$). La percentuale di pazienti deceduti entro il giorno 29 è stata del 4,7% (24/515) per baricitinib + remdesivir vs. 7,1% (37/518) per placebo + remdesivir.

Revisioni scientifiche e meta-analisi

Si sono rese disponibili revisioni scientifiche e meta-analisi aggiornate in tempo reale ("*living systematic review and network meta-analysis*") condotte da importanti gruppi di ricerca in cui sono sintetizzati i risultati degli studi clinici di volta in volta disponibili.



- In una delle principali *living systematic review* disponibili, curata dal gruppo Cochrane in collaborazione con numerose istituzioni universitarie e di ricerca (https://covid-nma.com/living_data/index.php), l'analisi dei dati disponibili derivanti da RCT, aggiornata al 22/09/2021, conferma un effetto protettivo del baricitinib su outcome di mortalità sia in monoterapia (RR 0,62; 95%CI 0,46-0,83 vs placebo) sia in combinazione con remdesivir (RR 0,65; 95%CI 0,40-1,07 vs remdesivir).
- In una recente meta-analisi che ha incluso 4.363 pazienti con COVID-19 trattati con JAK inhibitors, il loro utilizzo è stato associato ad un aumento del tasso di recupero (RR 1,17; 95% CI: 1,01–1,36), ad un minor tempo di recupero (differenza media -0,96; 95% CI: -1,15-0,77), ad un ridotto rischio di deterioramento clinico (RR 0,66; 95%CI: 0,48–0,89); e ad un ridotto tasso di mortalità (RR 0,52; 95% CI: 0,36–0,76) (Limen RY et al. 2021).

Raccomandazioni di organismi internazionali

- **National Institutes of Health (NIH):** [section last reviewed and updated 8/25/2021]:
Nei soggetti recentemente ospedalizzati con fabbisogno di ossigeno in rapido aumento che richiedono ventilazione meccanica non invasiva o ossigeno ad alti flussi in presenza di elevati livelli di indici di flogosi, il panel di esperti raccomanda l'utilizzo di baricitinib in aggiunta a desametasone o a desametasone+remdesivir (Raccomandazione BIIa).
- **Infectious Diseases Society of America (IDSA)** [section last reviewed and updated 8/21/2021]:
Raccomandazione #17: Nei soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e con marcatori infiammatori elevati ma non sottoposti a ventilazione meccanica invasiva, il panel di esperti IDSA raccomanda l'utilizzo di baricitinib (Raccomandazione condizionale, moderata certezza dell'evidenza).*

Osservazioni:

- *Baricitinib 4 mg al giorno fino a 14 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale.*
- *Baricitinib sembra dimostrare il maggior beneficio nei pazienti con COVID-19 grave su ossigeno ad alto flusso/ventilazione non invasiva al basale.*
- *I pazienti che ricevono baricitinib per il trattamento di COVID-19 non devono ricevere tocilizumab o altri inibitori dell'IL-6*

Raccomandazione #18: Nei pazienti ospedalizzati con COVID-19 grave che non possono ricevere terapia corticosteroidica (che rappresenta lo standard di cura) a causa di una controindicazione, il panel IDSA suggerisce l'uso di baricitinib con remdesivir piuttosto che di remdesivir da solo. (Raccomandazione condizionale, bassa certezza dell'evidenza)*

Osservazione:

- *I benefici di baricitinib più remdesivir per le persone in ventilazione meccanica sono incerti.*

** Per malattia grave si intendono i pazienti con SpO₂ ≤94% in aria ambiente, compresi i pazienti in terapia con ossigeno supplementare, ossigeno attraverso un dispositivo ad alto flusso o ventilazione non invasiva*

Riferimenti bibliografici

- Gatti M, Turrini E, Raschi E, Sestili P, Fimognari C. Janus Kinase Inhibitors and Coronavirus Disease (COVID)-19: Rationale, Clinical Evidence and Safety Issues. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Jul 28;14(8):738. doi: 10.3390/ph14080738. PMID: 34451835; PMCID: PMC8401109.
- Goletti D, Cantini F. Baricitinib therapy in COVID-19 pneumonia—an unmet need fulfilled. N Engl J Med. 2021;384:867–869.



- Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:795–807.
- Kalil AC, Stebbing J. Baricitinib: the first immunomodulatory treatment to reduce COVID-19 mortality in a placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Aug 31:S2213-2600(21)00358-1. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00358-1. Epub ahead of print. PMID: 34480862; PMCID: PMC8409093.
- Limen RY, Sedono R, Sugiarto A, Hariyanto TI. Janus kinase (JAK)-inhibitors and coronavirus disease 2019 (Covid-19) outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021 Sep 20. doi: 10.1080/14787210.2021.1982695. Epub ahead of print. PMID: 34538216.
- Marconi VC, Ramanan AV, de Bono Set al; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Aug 31:S2213-2600(21)00331-3. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3. Epub ahead of print. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2021 Sep 8;: PMID: 34480861; PMCID: PMC8409066.
- Richardson P, Griffin I, Tucker C. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395:e30–e31.
- Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, et al; Sacco Baricitinib Study Group. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Mol Med.* 2020 Aug 7;12(8):e12697. doi: 10.15252/emmm.202012697. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32473600; PMCID: PMC7300657.
- Stebbing J, Sánchez Nieves G, Falcone M, et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. *Sci Adv.* 2021 Jan 1;7(1):eabe4724. doi: 10.1126/sciadv.abe4724. PMID: 33187978; PMCID: PMC7775747.

21A05882

DETERMINA 30 settembre 2021.

Inserimento del medicinale sarilumab nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica, nel caso di carenza del medicinale tocilizumab. (Determina n. 114588).

IL DIRIGENTE

DELL'AREA PRE-AUTORIZZAZIONE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito con modificazioni dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA);

Visto il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, 20 settembre 2004, n. 245, e successive modificazioni, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento AIFA;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'AIFA, adottato dal consiglio di amministrazione con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la determina direttoriale n. 1054 dell'8 settembre 2021 di conferma della determina direttoriale di delega n. 1792 del 13 novembre 2018, con cui la dott.ssa Sandra Petraglia, dirigente dell'area pre-autorizzazione, è stata delegata dal direttore generale all'adozione dei provvedimenti di autorizzazione della spesa di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie, nei limiti della disponibilità del «Fondo del 5%», di cui all'art. 48, commi 18 e 19, lettera a) del decreto-legge n. 269/2003, convertito con modificazioni dalla legge n. 326/2003 e dei provvedimenti per l'aggiornamen-

