

## Baricitinib nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

CTS, 23 settembre 2021

<p>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</p>	
<p><b>Per quali pazienti è raccomandabile?</b></p>	<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"> <li>• 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<math>\geq</math>75 mg/L).</li> </ul> <p>Non è consentita la co-somministrazione con inibitori delle interleuchine o con altri JAK-inibitori.</p>
<p><b>A quali dosaggi è preferibilmente prescrivibile e in quali forme?</b></p>	<p><b>Dosaggio consigliato</b></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<sup>®</sup>, in particolare il dosaggio di Olumiant<sup>®</sup> dipende dai valori di eGFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• se eGFR 30-&lt;60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>: 2 mg PO QD</li> <li>• se eGFR &lt;30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>: non somministrare</li> </ul>
<p><b>Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza</b></p>	<p>Baricitinib (Olumiant<sup>®</sup>) 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.</p>
<p><b>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</b></p>	<p><b>Avvertenze</b> (da scheda tecnica):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia e infezioni gravi</li> <li>• Eventi epatici</li> <li>• Diverticolite e di perforazione gastrointestinale</li> <li>• Tromboembolismo venoso</li> </ul>

	Per altre informazioni sulla sicurezza si consulti la scheda tecnica del medicinale <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_it.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_it.pdf</a>
<b>Può essere prescritto insieme ad altri farmaci?</b>	<p><b>Principali Interazioni</b> (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: <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/">https://www.covid19-druginteractions.org/</a>.</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](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 S et 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 Nievas 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.