

Scheda informativa Baricitinib

A cura di:

GIORGIO RACAGNI
Presidente

Gloria Ravegnini, Università degli studi di Bologna, Società Italiana di Farmacologia, redazione di SIF Magazine.

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

Gianni Sava, Unità di Crisi SIF su SARS-CoV-2, coordinatore di SIF Magazine.

5 luglio 2022

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

Descrizione

Baricitinib (Olumiant®) è un immunosoppressore prodotto da Eli Lilly e Incyte. 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.

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

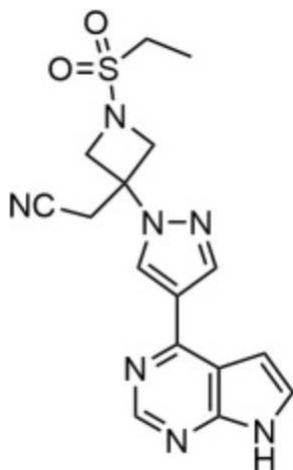


Figura 1: formula di struttura di Baricitinib

Baricitinib è autorizzato da FDA e 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
-

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



Baricitinib e trattamento della COVID-19

Il razionale di utilizzo nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 si basa sulla attività di riduzione della risposta infiammatoria e dell'endocitosi virale. Baricitinib è stato il primo medicinale identificato, mediante l'utilizzo di intelligenza artificiale, come potenzialmente attivo nei pazienti con la COVID-19, per la duplice azione di mitigazione della cascata infiammatoria e di riduzione dell'ingresso del virus nelle cellule polmonari (Richardson P et al. Lancet 2020).

Il 10 maggio 2022, la FDA ha rilasciato una approvazione all'uso di emergenza (EUA) per il farmaco baricitinib (Olumiant), in combinazione con remdesivir, per il trattamento della COVID-19 sospetta o confermata in laboratorio, negli adulti ospedalizzati e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a due anni che richiedono ossigeno supplementare, ventilazione meccanica invasiva o ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO). In uno studio clinico su pazienti ospedalizzati con la COVID-19, è stato dimostrato che baricitinib, in combinazione con remdesivir, riduce il tempo di guarigione entro 29 giorni dall'inizio del trattamento rispetto ai pazienti che hanno ricevuto un placebo con remdesivir. La sicurezza e l'efficacia di questa terapia sperimentale per l'uso nel trattamento della COVID-19 continuano a essere valutate. Baricitinib non è autorizzato o approvato come trattamento autonomo per la COVID-19.

L'approvazione di Olumiant è stata supportata dai dati di due studi clinici di fase 3, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (COVID I e COVID II). Nello studio **COVID I (ACTT-2, NCT04401579)** 1.033 adulti ospedalizzati sono stati randomizzati per il trattamento con Olumiant in associazione con remdesivir (n=515) o placebo in associazione con remdesivir (n=518). I pazienti, arruolati nel periodo 8/5/2020-1/7/2020, hanno ricevuto remdesivir per via endovenosa alla dose di 200 mg il giorno 1, seguita da una dose di mantenimento di 100 mg somministrata giornalmente nei giorni da 2 a 10 o fino alla dimissione dall'ospedale o al decesso. Baricitinib è stato somministrato alla dose giornaliera di 4 mg (per via orale [due compresse da 2 mg] o attraverso un sondino nasogastrico) per 14 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale. I pazienti con una velocità di filtrazione glomerulare stimata inferiore a 60 ml/minuto hanno ricevuto baricitinib alla dose di 2 mg una volta al giorno. In questo studio, l'endpoint primario era il tempo di recupero (definito come dimissione dall'ospedale o mantenimento del ricovero in ospedale ma senza ossigeno supplementare o cure mediche in corso) entro 29 giorni dalla randomizzazione. I dati di questo studio hanno dimostrato un miglioramento del tempo di recupero e il tempo mediano di recupero è stato di

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157

SISTEMA DI GESTIONE
QUALITÀ CERTIFICATO



UNI EN ISO 9001:2015

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

7 giorni per Olumiant + remdesivir (95% CI, 6-8) rispetto agli 8 giorni per placebo e remdesivir 95% (CI, 7-9), (rate ratio for recovery, 1.16; 95% CI, 1.01 to 1.32; P=0.03). La percentuale di pazienti deceduti entro il giorno 29 era del 4,7% (24/515) per Olumiant + remdesivir rispetto al 7,1% (37/518) per placebo + remdesivir. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33306283/>

Nello studio **COVID II (COV-BARRIER, NCT04421027)**, 1.525 adulti ospedalizzati sono stati randomizzati 1:1 per ricevere Olumiant (n=764) o placebo (n=761), tra il 11/06/2020 e il 15/01/2021. Olumiant o placebo sono stati confezionati in flaconi identici contenenti compresse da 2 mg di baricitinib o placebo corrispondente. Baricitinib è stato somministrato alla dose di 4 mg/die; tuttavia, sono stati somministrati 2 mg se il paziente aveva filtrazione glomerulare stimata compresa tra 30 e 60 ml/min. Le compresse di baricitinib o placebo sono state somministrate per via orale (o attraverso un sondino nasogastrico) e somministrate quotidianamente per un massimo di 14 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale.

In questo studio, l'endpoint primario era la percentuale di pazienti deceduti o passati alla ventilazione non invasiva/ossigeno ad alto flusso o alla ventilazione meccanica invasiva entro i primi 28 giorni dello studio. La percentuale stimata di pazienti deceduti o passati alla ventilazione non invasiva/ossigeno ad alto flusso o alla ventilazione meccanica invasiva era inferiore nei pazienti trattati con Olumiant (27.8%) rispetto al placebo (30.5%), ma questo effetto non era statisticamente significativo. La percentuale di pazienti deceduti entro il giorno 28 era dell'8,1% (62/764) per Olumiant rispetto al 13,3% (101/761) per il placebo (HR= 0.57 [95% CI 0.41–0.78; nominal p=0.0018). La mortalità (per tutte le cause) a 60 giorni è stata del 10% (n=79) per baricitinib e del 15% (n=116) per il placebo (HR=0,62, CI 95% 0,47–0,83]; p=0.0050). La frequenza degli eventi avversi gravi (110 [15%] su 750 nel gruppo baricitinib vs 135 [18%] di 752 nel gruppo placebo), infezioni gravi (64 [9%] vs 74 [10%]) e gli eventi tromboembolici (20 [3%] vs 19 [3%]) sono stati simili tra i due gruppi [[https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00331-3/fulltext?utm_source=thelancet.com&utm_medium=press+release&utm_campaign=2022510_PR_Olumiant_COVID_FDA_approval](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00331-3/fulltext?utm_source=thelancet.com&utm_medium=press+release&utm_campaign=2022510_PR_Olumiant_COVID_FDA_approval)].

In un gruppo separato di pazienti che richiedevano ventilazione meccanica invasiva o ECMO (arruolati in un sottostudio di COVID II), un totale di 101 pazienti sono stati randomizzati a Olumiant (n=51) o placebo (n=50). La percentuale di deceduti entro il giorno 28 era del 39.2% (20/51) per Olumiant rispetto al 58.0% (29/50) per il placebo. ([https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(22\)00006-](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(22)00006-)

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



[6/fulltext?utm_source=thelancet.com&utm_medium=press+release&utm_campaign=2022510_PR_Olumiant_COVID_FDA_approval](https://www.thelancet.com/fulltext?utm_source=thelancet.com&utm_medium=press+release&utm_campaign=2022510_PR_Olumiant_COVID_FDA_approval)).

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Ad aprile 2021, il comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP) dell'EMA aveva iniziato a valutare baricitinib per il trattamento della COVID-19 in pazienti ospedalizzati a partire dai 10 anni di età che necessitano di ossigeno supplementare, sempre sulla base degli stessi studi clinici, al fine di valutare se concedere una estensione d'uso del farmaco.

In Italia, AIFA ha reso disponibile il farmaco, analogamente ad altri due (anakinra e sarilumab) alla fine di settembre 2021 (comunicato AIFA n. 665 del 28 settembre 2021), estendendo l'indicazione d'uso per il trattamento di soggetti ospedalizzati con la COVID-19 con polmonite ingravescente sottoposti a vari livelli di supporto con ossigenoterapia. Il farmaco è inserito nell'elenco della L.648/96, che consente la copertura a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

Dosaggio

Il dosaggio raccomandato di baricitinib nei pazienti adulti è pari a 4 mg somministrati per via orale, una volta al giorno per una durata massima di 14 giorni (o fino a dimissione dall'ospedale per risoluzione clinica, se antecedente). La dose può essere abbassata a 2 mg in base alla filtrazione glomerulare stimata

Effetti avversi

Sono stati riportati possibili effetti avversi.

Trombosi venosa grave, inclusa embolia polmonare, e infezioni gravi sono state osservate in pazienti affetti dalla COVID-19 trattati con Olumiant e sono note reazioni avverse al farmaco di Olumiant. Olumiant non è raccomandato per i pazienti con note infezioni da tubercolosi attiva, che sono in dialisi, hanno una malattia renale allo stadio terminale o hanno un danno renale acuto.

Interazioni

L'associazione con DMARD biologici o con altri JAK inibitori non è stata studiata. In studi clinici con baricitinib, il suo uso concomitante a potenti medicinali immunosoppressori è stato limitato e di conseguenza il rischio di un effetto immunosoppressivo aggiuntivo non è noto e non può essere escluso.

Sulla base di questo il trattamento concomitante di baricitinib con DMARD biologici, biologici immunomodulanti o con altri inibitori delle JAK chinasi e con antagonisti del TNF-alfa non è raccomandato.

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



Enzimi del citocromo P450

In vitro, baricitinib è metabolizzato principalmente da enzimi del citocromo P450 (CYP3A4) anche se meno del 10% della dose viene metabolizzata tramite ossidazione. In studi di farmacologia clinica, la co-somministrazione di baricitinib con un forte inibitore del CYP3A (ketoconazolo) non ha determinato un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di baricitinib. Analogamente la co-somministrazione di baricitinib con un moderato inibitore del CYP3A/CYP2C19/CYP2C9 quale fluconazolo o con induttori del CYP3A (rifampicina) non ha determinato variazioni clinicamente significative.

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@sigr.it

Sede del Presidente: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto: Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario: Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it

Sito Web: <https://www.sifweb.org/>