

BARICITINIB PER IL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE

a cura della Dr.ssa Mariarosanna De Fina

Background

L'artrite reumatoide (RA) è una patologia cronica e disabilitante. Il trattamento con uno o più farmaci cDMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs convenzionali) rappresenta ancora oggi il trattamento d'elezione per i pazienti affetti da RA. Tuttavia alcuni pazienti continuano ad avere una patologia attiva o non tollerano la terapia cDMARDs. In tali circostanze le correnti linee guida prevedono la somministrazione di agenti biologici (bDMARDs), prevalentemente inibitori del Tumor Necrosis Factor (TNF)-alfa [1].

Baricitinib

Baricitinib (Tabella 1) è un nuovo inibitore orale reversibile delle Janus Chinasi (JAK) 1 e 2. JAK1 e JAK2 appartengono ad una famiglia di tirosin chinasi ampiamente espresse che mediano il segnale di molteplici citochine implicate nella patogenesi della RA, come ad esempio interleuchina (IL)-6, interferone, etc. [1].

Tabella 1. Caratteristiche farmacocinetiche di baricitinib

Via di somministrazione	Emivita	Metabolismo	Eliminazione
Orale	12,5 ore	CYP 3A4	Renale
CYP 3A4 – Citocromo P450 3A4			

Il trattamento con baricitinib, da solo o in associazione con metotrexate (MTX), ha determinato nei trial clinici miglioramenti significativi in tutti i singoli componenti ACR (Criteri di remissione proposti dall'American Rheumatism Association), tra cui il numero delle articolazioni dolenti e tumefatte, le valutazioni globali del paziente e del medico, HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index), la valutazione del dolore e della OCR (Oxygen Consumption Rate), rispetto al placebo o al MTX in monoterapia [2].

Efficacia e sicurezza

L'efficacia e la sicurezza di baricitinib è stata valutata in 4 studi clinici (Tabella 2) [2,5,6,7], multicentrici di fase III, randomizzati, in doppio cieco, effettuati in pazienti con RA attiva da moderata a grave diagnosticata secondo i criteri ACR/EULAR 2010 (Box 1). Tali criteri, basati su un algoritmo a punteggio, tengono conto del coinvolgimento articolare, della sierologia, dei reattanti della fase acuta e della durata dei sintomi. Quando lo score assegnato raggiunge un valore pari o superiore a 6, il paziente sarà classificato come affetto da RA definita. Il trattamento con baricitinib da solo o in associazione con cDMARDs ha determinato un significativo miglioramento del dolore rispetto a tutti i comparatori (placebo, MTX, adalimumab) misurato su scala analogica visiva 0-100, a 12 settimane. Una riduzione del dolore statisticamente significativa è stata osservata fin dalla settimana 1 e, negli studi RA-BEGIN e RA-BEAM, sono stati mantenuti fino a 52 settimane.

Box 1. Criteri ACR/EULAR 2010 classificativi per RA [9-10]	
Coinvolgimento articolare (0-5)	
1 grandi articolazioni	0
2-10 grandi articolazioni	1
1-3 piccole articolazioni (con o senza coinvolgimento di grandi articolazioni)	2
4-10 piccole articolazioni (con o senza coinvolgimento di grandi articolazioni)	4
> 10 articolazioni (almeno 1 piccola articolazione)	5
Sierologia* (0-3)	
FR negativo e ACPA negativi	0
FR a basso titolo o ACPA a basso titolo	2
FR ad alto titolo o ACPA ad alto titolo	3
Reattanti di fase acuta* (0-1)	
PCR normale e VES normale	0
PCR elevata o VES elevata	1
Durata dei sintomi	
< 6 settimane	0
≥ 6 settimane	1
* - è necessario effettuare almeno un test per la classificazione	
FR- Fattore reumatoide; ACPA – Anticorpi anti-peptidi citrullinati ciclici; PCR – Proteina C-reattiva; VES – Velocità di eritrosedimentazione.	

Nello studio **RA-BEAM**, il trattamento con baricitinib ha determinato un miglioramento significativo alla settimana 12, 24 e 52 rispetto ad adalimumab nelle valutazioni globali del paziente e del medico, HAQ-DI, la valutazione del dolore e della PCR. Negli studi RA-BEAM e **RA-BUILD**, il trattamento con Baricitinib 4mg ha determinato un miglioramento significativo della durata media della severità articolare mattutina rispetto al placebo o adalimumab valutato utilizzando le agende elettroniche giornaliere dei pazienti per 12 settimane. In tutti gli studi, i pazienti trattati hanno riportato miglioramenti nella qualità di vita e nella fatica, come risulta rispettivamente dal punteggio della componente fisica del Short Form Health Survey e dalla valutazione funzionale del Chronic Illness Therapy Fatigue. In entrambi gli studi RA-BEACON e RA-BUILD, la comparsa di efficacia è risultata più veloce e la dimensione dell'effetto è stata generalmente maggiore per i gruppi trattati con la dose di 4mg rispetto ai pazienti trattati con la dose di 2 mg [2].

In particolare, in tre studi (circa 2500 pazienti) (**RA-BEGIN** [5], **RA-BUILD** [6-7], **RA-BEACON** [2]) è stata dimostrata l'efficacia di baricitinib nel migliorare la dolorabilità e il gonfiore articolare in pazienti che non avevano risposto bene alle precedenti terapie con cDMARDs. In questi studi, baricitinib, da solo o in associazione a MTX e adalimumab, ha determinato un miglioramento pari o superiore al 20% di un punteggio dei sintomi standard (ACR 20) rispetto ai medicinali di confronto e al placebo. I risultati dei tre studi dopo 12 settimane di trattamento sono:

- nei pazienti trattati precedentemente con MTX, il 70% dei pazienti (339/487) ricevuti baricitinib ha raggiunto un miglioramento di almeno il 20% rispetto al 61% dei pazienti (202/330) trattati con adalimumab e al 40% (196/488) pazienti di quelli ricevuti placebo;
- nei pazienti trattati in precedenza con cDMARDs, il 62% dei pazienti (140/227) ricevuti baricitinib ha raggiunto un miglioramento di almeno il 20% rispetto al 40% dei pazienti (90/228) trattati con placebo;
- nei pazienti trattati in precedenza con farmaci cDMARDs, in particolare con anti-TNF alfa, il 55% dei pazienti (98/177) ricevuti baricitinib ha raggiunto un miglioramento di almeno il 20% rispetto al 27% dei pazienti (48/176) trattati con placebo.

Baricitinib è stato anche studiato in pazienti che non hanno ricevuto alcun trattamento precedente. Lo studio RA-BEGIN [5], che ha coinvolto 584 pazienti, ha dimostrato la maggiore efficacia di baricitinib rispetto al MTX [3, 5]. Inoltre l'associazione baricitinib/MTX offre modesti benefici addizionali rispetto al solo trattamento con baricitinib. Tali risultati risultano importanti per quei pazienti che sono intolleranti al MTX o per i quali quest'ultimo è controindicato [8].

Tabella 2. Clinical trials

Studio	RA-BEGIN [5]	RA-BEAM [2]	RA-BUILD [6-7]	RA-BEACON [2]
Pazienti	MTX- naïve	MTX-IR	cDMARDs-IR	TNF-IR
N	584	1305	684	527
Gruppo di trattamento	MTX	Placebo	Placebo	Placebo
	OLU 4mg	OLU 4mg	OLU 2mg	OLU 2mg
	OLU 4 mg + MTX	ADA 40mg	OLU 4mg	OLU 4mg
MTX – Metotrexate MTX-IR – Metotrexate- Inadequate Response patients cDMARDs-IR - Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - Inadequate Response patients TNF-IR – Tumor Necrosis Factor - Inadequate Response patients OLU – olumiant® (baricitinib) ADA – adalimumab				

Reazioni avverse

Le reazioni avverse (ADRs), che si sono verificate in una percentuale superiore al 2% di pazienti trattati con baricitinib, in monoterapia o in associazione con cDMARDs, sono state l'aumento del colesterolo LDL (33,6%), le infezioni del tratto respiratorio superiore (14,7%) e la nausea (2,8%). Nello studio di fase III condotto da Fleishmann et al., le più comuni infezioni riportate dai pazienti sono state quelle a carico del tratto superiore dell'apparato respiratorio e urinario [5], causate da *Pneumocystis jirovecii* pneumonia e da Herpes Zoster [5].

Le infezioni più gravi, riportate durante il trattamento con baricitinib, sono imputabili all'infezione da Herpes Zoster (Tabella 3) [4]. In particolare nello studio RA- BEACON, sono state riportate infezioni gravi nel 3%, 2% e 3% dei pazienti in studio, rispettivamente nel gruppo placebo, baricitinib 2mg e baricitinib 4mg. Infezioni dovute ad Herpes Zoster Virus (HZV) si sono evidenziate in tutti i gruppi di soggetti, ma senza casi di HZV addominale o disseminato [4]. Gli eventi avversi riscontrati nei pazienti trattati con singole dosi di 40mg e di 20mg sono risultati comparabili e non sono state identificate tossicità specifiche [2].

Tabella 3. Reazioni avverse

Molto Comune	Comune	Poco Comune
Infezioni tratto respiratorio superiore	Herpes Zoster; Herpes Simplex; Gastroenterite; Infezioni del tratto urinario	Neutropenia
Ipercolesterolemia	Trombocitosi	Ipertrigliceridemia
	Nausea	Acne
	Aumento ALT	Aumento AST
		Aumento di peso
		Aumento della Creatinfosfochinasi

Bibliografia

- [1]. Shi J., Chen X., et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK ½ inhibitor in healthy volunteers. *J. of Clin. Pharmacology*. 2014. 54: 1354-1361.
- [2]. [Baricitinib Riassunto Caratteristiche](#)
- [3]. [Scheda Tecnica Baricitinib](#)
- [4]. Genovese M.C., Kremer J., et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N.Eng. J. Med.* 2016. 374:13.
- [5]. Fleishmann R., Schiff M., Baricitinib, Methotrexate or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease.modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis & Rheum.* 2017. 69: 506-517.
- [6]. Emery P., Blanco R., et al., Patient.reported outcomes from a phase III study of baricitinib in patients with conventional synthetic DMARD-refractory rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2017.
- [7]. Dougados M., Heijde D., et al., Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional DMARDs: results from the RA-BUILD study. *ANN. Rheum Dis.* 2017. 76:88-95.
- [8]. Chatzidionysiou K., Emamikia S., Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017. 76: 1102-1107.
- [9]. Scirè C.A., Caporali R., Nuovi criteri classificativi per l'artrite reumatoide. *Reumatismo*. 2010. 62: 159-162.
- [10]. Aletaha D., Neogi T. et al., 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American college of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010. 69: 1580-1588.